



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CELULITE

PROCESSO | PRODUTOS | MERCADO

Trabalho submetido por
Maria Margarida Vitória Candeias Guerreiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2016



INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE EGAS MONIZ

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

CELULITE

PROCESSO | PRODUTOS | MERCADO

Trabalho submetido por
Maria Margarida Vitória Candeias Guerreiro
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Mestre Maria Cristina Fortes Toscano

novembro de 2016

“Adoramos a perfeição porque não a podemos ter: repugná-la-íamos, se a tivéssemos.

O perfeito é desumano; porque o humano é imperfeito”

Fernando Pessoa

Agradecimentos

A realização deste trabalho não seria possível sem o apoio de várias pessoas que colaboraram para a concretização de mais uma etapa muito importante na minha vida. Quero, por isso, expressar o meu reconhecimento a todos os que, de alguma forma, contribuíram para a sua realização:

Ao Instituto Superior de Ciências da Saúde Egas Moniz por me ter acolhido nestes que foram os melhores anos da minha vida. A todos os docentes do Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas que me acompanharam, pelos conhecimentos transmitidos, para que um dia possa desempenhar a profissão de farmacêutica com excelência.

À minha orientadora, Professora Cristina Toscano, pela disponibilidade manifestada, pela motivação e por ter acreditado em mim nos diversos momentos, que contribuíram para a conclusão deste trabalho.

Quero agradecer aos meus pais, os pilares da minha vida. As palavras são poucas para expressar o meu agradecimento. São a minha inspiração e os meus ídolos. Lutam e sacrificam-se todos os dias para que tenhamos um futuro melhor. Obrigado pelo incentivo, pelo amor e apoio incondicionais que sempre me deram.

À minha irmã Inês, por ser tão diferente de mim, por me fazer sempre sair da minha esfera de visão, porque o orgulho que tem por mim é tão grande quanto o orgulho que tenho por ela.

Ao André por quatro anos de amor e carinho, por suportar todos os meus devaneios e receios, sem nunca duvidar das minhas capacidades e por estar sempre ao meu lado quando mais preciso.

O meu profundo agradecimento às minhas amigas que caminharam ao meu lado ao longo deste percurso. À Lúcia, à Inês e à Vanessa, obrigada pela vossa presença constante, pelo grande apoio quando mais precisei. Agradeço com um carinho muito especial a presença, a partilha, a compreensão e o incentivo fundamentais no meu percurso académico.

Um agradecimento especial à Mariana e à Inês pela amizade e ajuda imprescindível na elaboração desta dissertação.

A todos os que não menciono, mas fizeram parte deste crescimento, o meu sincero obrigada.

Resumo

A hidrolipodistrofia, termo científico da celulite, designa uma situação clínica na qual as células de gordura se agrupam, acumulam água e resíduos e vão ficando rodeadas por septos de tecido conjuntivo que se tornam aderentes à pele. Trata-se de uma alteração do relevo cutâneo, envolvendo modificações morfológicas, histoquímicas e estruturais nos adipócitos. As causas da celulite não estão completamente identificadas, poderão estar implicados mecanismos hormonais que alteram a arquitetura da pele e a microcirculação local.

Atualmente a celulite adquire grande importância social, pelas suas consequências estéticas e representa um forte impacto psicológico, predominantemente na população feminina. De modo a reduzir os efeitos da celulite, pode ser considerada a utilização de produtos de aplicação tópica e de administração oral, contendo ingredientes ativos com ação lipolítica, estimuladores da microcirculação periférica, reparadores da estrutura do tecido cutâneo e substâncias antioxidantes.

A presente monografia tem como principais objetivos a avaliação do processo da hidrolipodistrofia e a análise dos ingredientes ativos com ação anticelulítica, mais utilizados nos produtos cosméticos e suplementos alimentares, com referência aos produtos mais vendidos na farmácia comunitária em 2014, em Portugal.

A análise dos produtos cosméticos e suplementos alimentares permite concluir que a *Coffea arabica* L. e a *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, cujo composto ativo é a cafeína, surgem respetivamente como os ingredientes mais comuns nestes produtos.

De modo a dar resposta à procura de um consumidor mais consciente e exigente e para que o farmacêutico possa acompanhar e intervir no aconselhamento e dispensa destes produtos, é fundamental que conheça o processo da celulite e que possua conhecimentos que lhe permitam fazer uma análise integrada dos produtos disponíveis no mercado.

Palavras-chave: Celulite | Hidrolipodistrofia | Produto cosmético | Suplemento alimentar

Abstract

Hydrolipodystrophy, scientifically designed cellulite, is a clinical situation characterized by the aggregation of adipose cells, accumulation of fluids and residues, and alterations in the subcutaneous connective tissue, eventually causing deep indentations into the skin. These changes to the skin surface topography are associated to morphological, histochemical and structural modifications within the adipocytes. A clear aetiopathogenesis of cellulite is yet to be described, but the main theories imply hormonal factors altering the skin architecture and causing microcirculatory modifications.

Currently, the social importance of cellulite is growing, mainly due to aesthetic issues, and by having a significant psychological impact, especially among women. In view to reduce the effects of cellulite, numerous topical products and oral therapies have been advertised, based on active ingredients which can have a lipolytic effect, stimulation of peripheral microcirculation, repair of connective tissue and antioxidant action.

The present dissertation focuses on the evaluation of the hydrolytropyng process and the analysis of the active ingredients with anticellulite action, most used in cosmetics and food supplements, with reference to the best selling products in the community pharmacy in 2014 in Portugal.

The analysis of cosmetics and food supplements leads to the conclusion that *Coffea arabica* L. and *Camellia sinensis* (L.) Kuntze, whose active compound is caffeine, appear respectively as the most common ingredients in these products.

Therefore, and with an increasingly demanding consumer who is more informed than ever, it is crucial that the pharmacist is familiar with the aetiopathogenesis and histopathology of cellulite and aware of the available products in the market to provide suitable advice regarding therapeutic approaches.

Keywords: Cellulite | Hydrolipodystrophy | Cosmetic product | Food supplement

Índice Geral

Índice de Figuras	7
Índice de Tabelas	9
Lista de abreviaturas.....	11
CAPÍTULO I – Introdução	13
1.1. Objetivos.....	14
1.2. Pele.....	15
1.2.1. Epiderme.....	15
1.2.2. Derme	17
1.2.3. Hipoderme	18
1.3. Celulite.....	19
1.3.1. Etiopatogenia	21
1.3.2. Processo	23
1.3.3. Identificação da celulite.....	26
1.3.4. Estádios de evolução	27
1.3.5. Formas clínicas	28
CAPÍTULO II – Desenvolvimento.....	29
2.1. Ingredientes Ativos.....	29
2.1.1. Ingredientes ativos de aplicação tópica	29
2.1.2. Ingredientes ativos de administração oral	39
2.2. Produtos e Mercado	41
2.2.1. Produtos cosméticos anticelulíticos.....	43
2.2.2. Suplementos alimentares anticelulíticos.....	49
2.2.3. Análise dos produtos	55
CAPÍTULO III – Conclusão.....	57
Referências bibliográficas.....	59

Índice de Figuras

Figura 1: Estrutura do tecido cutâneo	15
Figura 2: Estratos da epiderme	16
Figura 3: Tecido cutâneo saudável versus tecido cutâneo afetado pela HLD	19
Figura 4: Locais mais afetados pela HLD	20
Figura 5: Disposição dos septos fibrosos entre géneros	22
Figura 6: Movimento de reservatórios de adipócitos quando sujeitos a um teste de pressão	22
Figura 7: Esquema representativo das alterações que se verificam na formação do nódulo celulítico	25
Figura 8: Estádios de evolução da celulite. Grau 2 (i), grau 3 (ii) e grau 4 (iii) antes da contração dos glúteos (a) e após contração dos glúteos (b).....	28
Figura 9: Lista de ingredientes ativos mais utilizados nos produtos de aplicação tópica e o respetivo mecanismo de ação	30
Figura 10: Mecanismo de ação da cafeína.....	33
Figura 11: Processo de lipólise.....	34
Figura 12: Ingredientes ativos de aplicação tópica utilizados nos seis produtos cosméticos mais vendidos, no mercado nacional, em 2014	55
Figura 13: Ingredientes ativos de administração oral utilizados nos seis suplementos alimentares mais vendidos, no mercado nacional, no ano de 2014.....	56

Índice de Tabelas

Tabela 1: Graus da celulite	27
Tabela 2: Formas clínicas da HLD	28
Tabela 3: Vitaminas e minerais que podem ser utilizados no fabrico de suplementos alimentares.....	39
Tabela 4: Extratos vegetais, compostos ativos e ação fisiológica dos produtos anticelulíticos de administração oral	40
Tabela 5: Enquadramento legal, autoridade competente e via de administração de produtos anticelulíticos.....	42
Tabela 6: Os seis produtos cosméticos anticelulíticos de aplicação tópica mais vendidos, no mercado nacional, em 2014	43
Tabela 7: Compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 1.....	44
Tabela 8: Compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 2.....	45
Tabela 9: Compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 3.....	46
Tabela 10: Compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 4.....	47
Tabela 11: Compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 5.....	47
Tabela 12: Ingredientes ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 6.....	48
Tabela 13: Os seis suplementos alimentares anticelulíticos mais vendidos no mercado nacional, em 2014.....	49
Tabela 14: Compostos ativos e respetiva ação fisiológica do SA 2	50
Tabela 15: Compostos ativos e respetiva ação fisiológica do SA 3	51
Tabela 16: Compostos ativos e respetiva ação fisiológica do SA 4	52
Tabela 17: Ingredientes ativos e a respetiva ação fisiológica do SA 5	53
Tabela 18: Compostos ativos e respetiva ação fisiológica do SA 6	54

Lista de abreviaturas

AMPc	Adenosina Monofosfato Cíclica
ASAE	Autoridade de Segurança Alimentar e Económica
ATP	Adenosina Trifosfato
CLA	Ácido Linoleico Conjugado
DGAV	Direcção-Geral de Alimentação e Veterinária
DL	Decreto-Lei
EC	Epicatequina
EGC	Epigallocatequina
EGCG	Epigallocatequina Galato
GAGs	Glicosaminoglicanos
HLD	Hidrolipodistrofia
HMR	<i>Health Market Research</i>
IMC	Índice de Massa Corporal
INFARMED	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.
PC	Produto Cosmético
RAR	Recetores do Ácido Retinóico
RXR	Recetores de Retinóide X
SA	Suplemento Alimentar

CAPÍTULO I – Introdução

A hidrolipodistrofia (HLD) designa uma situação clínica na qual as células de gordura se agrupam, acumulam água e resíduos e vão ficando rodeadas por septos de tecido conjuntivo que se tornam aderentes à pele (Barata, 2015).

Na literatura existem vários termos para designar a HLD na tentativa de adequar a terminologia às alterações histomorfológicas que ocorrem. Assim, são utilizados termos como lipodistrofia localizada, fibroedema geloide, hidrolipodistrofia ginoide ou lipodistrofia ginoide. Contudo, a denominação hidrolipodistrofia parece ser a designação mais adequada para descrever o quadro historicamente conhecido como celulite (Mendonça & Ramires, 2016).

O termo “celulite” foi descrito pela primeira vez, em França, por Alquier e Paviot, por volta de 1920. Estes autores acreditavam tratar-se de uma distrofia celular complexa não inflamatória do tecido mesenquimatoso causada por uma disfunção no metabolismo da água, como resposta a qualquer tipo de agressão (traumática, tóxica ou endócrina), produzindo saturação do tecido adjacente por líquido intersticial, originando a retenção deste. Em 1928, Lagèse identificou a presença de soro no espaço intersticial, fibrose e retração esclerótica, demonstrando assim que o termo era inadequado (Mendonça & Ramires, 2016).

Nesta patologia, a epiderme, a derme e o tecido adiposo são afetados em diversos graus, ocorrendo uma série de alterações estruturais na derme, na microcirculação e nos adipócitos. Estas modificações não são apenas morfológicas, mas também histoquímicas, bioquímicas e estruturais (Martins, 2007).

A celulite afeta sobretudo as mulheres, mais precisamente 80% a 90% da população feminina mundial, independentemente da sua idade ou forma corporal (Christensen, 2014).

Atualmente, a celulite adquire grande importância social, pelas suas consequências estéticas e representa um forte impacto psicológico, principalmente quando atinge áreas extensas ou proporções exuberantes (Barata, 2015).

1.1. Objetivos

A presente monografia tem como principais objetivos a avaliação do processo da hidrolipodistrofia (HLD) e a análise integrada de produtos de aplicação tópica e administração oral utilizados para reduzir os efeitos da celulite.

Neste contexto, pretende-se, através de uma revisão da literatura científica:

- i) Descrever a pele enquanto órgão anatómico;
- ii) Abordar a hipolipodistrofia, a sua etiopatogenia, diagnóstico, estádios de evolução e formas clínicas;
- iii) Efetuar uma análise dos ingredientes ativos mais utilizados como anticelulíticos quer em produtos cosméticos quer em suplementos alimentares.

1.2. Pele

A pele é o órgão que forma o revestimento externo do corpo humano, sendo por isso um importante órgão de defesa. Não é, contudo, uma barreira intransponível e são muitos os fatores do meio envolvente que o podem afetar (Barata, 2015).

A pele é um órgão complexo, sendo responsável por cerca de 16% do peso corporal de cada indivíduo. Constitui a fronteira entre o corpo e o meio exterior e permite desempenhar funções protetoras, sensoriais e de homeostasia cuja importância se resume à defesa do organismo face a agressões químicas, físicas e microbiológicas (McNab, Venus, & Waterman, 2011).

Estruturalmente a pele divide-se em três camadas, a epiderme, a derme e a hipoderme ou tecido subcutâneo (Figura 1). A pele tem origem em dois tecidos bem distintos: ectodérmico para a epiderme e mesodérmico para a derme e hipoderme (Seeley, Stephens, & Tate, 2005).

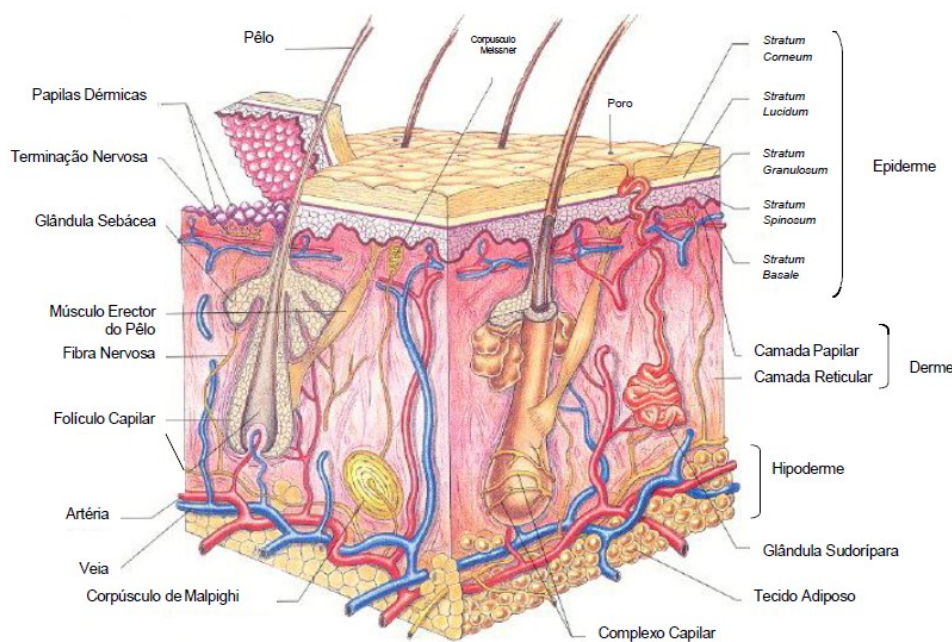


Figura 1: Estrutura do tecido cutâneo (adaptado de Toscano, 2004)

1.2.1. Epiderme

A epiderme é a camada mais externa do tecido cutâneo. É constituída por epitélio pavimentoso estratificado, não possuindo vasos sanguíneos (Seeley et al., 2005).

Existem quatro tipos de células na epiderme: queratinócitos, melanócitos, células de *Langerhans* e células de *Merkel* (Tortora, 2000).

Os queratinócitos são as células mais abundantes, representando cerca de 90%, e são responsáveis pela produção de queratina - uma proteína que contém cadeias poliméricas em espiral- pela resistência estrutural e características de permeabilidade desta camada (Seeley et al., 2005).

Os melanócitos são responsáveis pela produção de melanina, pigmento que confere cor à pele, tendo um papel importante na defesa do tecido à exposição da radiação solar (Seeley et al., 2005).

As células de *Langerhans* estão envolvidas na resposta imunitária, na medida em que são capazes de processar antígenos e desencadear uma resposta inflamatória (Tortora, 2000). As células de *Merkel* são estruturas responsáveis pela atividade sensorial (Celleno & Tamburi, 2009).

Na epiderme ocorre o processo de queratinização, desde o estrato basal até ao estrato córneo. À medida que as células ascendem, verifica-se uma constante diferenciação celular, com alteração da forma e composição química. Assim, de acordo com o grau de maturação dos queratinócitos, a epiderme divide-se em cinco estratos: estrato basal, estrato espinhoso, estrato granuloso, estrato translúcido e estrato córneo, do mais profundo para o mais superficial, conforme representado na Figura 2 (Seeley et al., 2005).

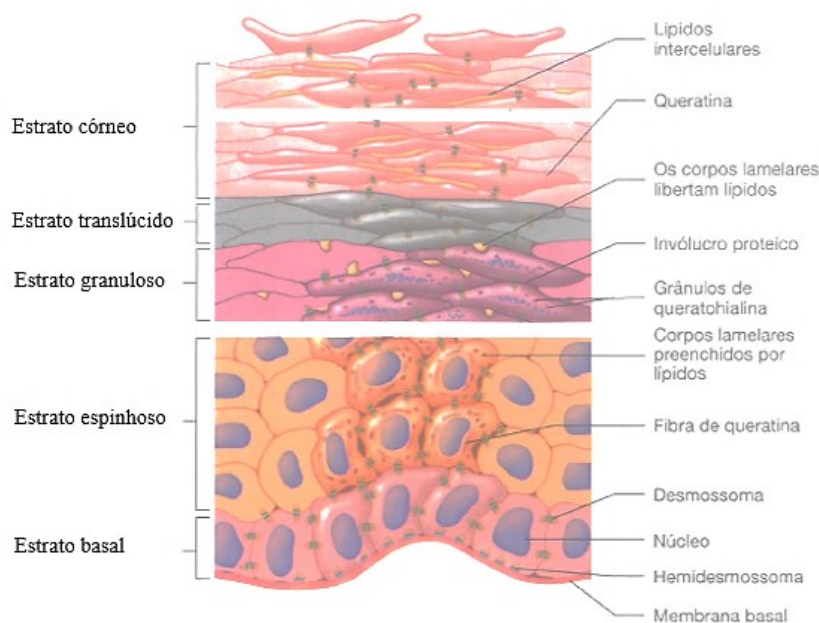


Figura 2: Estratos da epiderme (adaptado de Seeley et al., 2005)

O **estrato basal** é a camada mais profunda da epiderme, onde são formados os queratinócitos. Estes sofrem divisão mitótica durante cerca de 19 dias, acabando por atingir a camada superficial da epiderme após 40 dias. Os melanócitos também fazem parte da constituição deste estrato (McNab et al., 2011; Seeley et al., 2005).

O **estrato espinhoso** é constituído principalmente por queratinócitos e células de *Langerhans*. Os queratinócitos presentes nesta camada apresentam um maior estado de maturação relativamente ao estrato basal. A denominação desta camada deve-se à aparência espinhosa das células que a constituem, quando observada ao microscópio ótico (McNab et al., 2011).

O **estrato granuloso** é constituído também por queratinócitos que contêm grânulos de queratohialina e grânulos lamelares no seu interior (corpos de *Odland*). Os grânulos lamelares libertam o seu conteúdo lipídico para o espaço intercelular, desempenhando um papel importante de barreira e de coesão intracelular (McNab et al., 2011).

O **estrato translúcido**, sobreposto ao estrato granuloso, apresenta na sua constituição várias camadas de células mortas. A queratohialina, nesta camada, apresenta-se dispersa em torno das fibras de queratina, pelo que as células aparecem transparentes (Seeley et al., 2005).

O **estrato córneo** ou epiderme não viável é a camada mais externa da epiderme, tendo na sua constituição corneócitos. Estes são células mortas queratinizadas unidas por desmossomas que ao fragmentar dão origem à descamação (McNab et al., 2011; Seeley et al., 2005).

Deste modo, o epitélio é renovado durante toda a vida pela queratinização protegendo o organismo, mantendo a homeostase epidérmica (Choi, Hwang, & Yi, 2011).

1.2.2. Derme

A derme dá continuidade à camada basal, sendo constituída por tecido conjuntivo denso irregular. Caracteriza-se pela presença de fibroblastos que produzem e segregam para o espaço extracelular as proteínas da matriz extracelular, tais como o colagénio, fibras elásticas, fibronectina, glicosaminoglicanos (GAGs) e proteoglicanos (McNab et al., 2011). A derme é a única camada irrigada do tecido cutâneo. Esta vascularização é responsável pelo aporte de nutrientes necessários à manutenção da pele, e por outro lado

permite a eliminação de substâncias que se formam no tecido (Barata, 2002).

A derme divide-se em duas camadas, a camada reticular, mais profunda e a camada papilar, que se encontra imediatamente abaixo da epiderme (Barata, 2002).

A derme reticular, representa o principal corpo estrutural da pele, possui vários vasos sanguíneos que se dispõem numa rede tangencial, à qual se dá o nome de plexo arterial cutâneo. Adicionalmente, apresenta fibras dispostas de forma irregular dando resistência a possíveis distensões (Seeley et al., 2005).

A derme papilar acompanha o estrato basal da epiderme, originando as denominadas papilas dérmicas. Estas encerram uma fina rede de capilares que permite trocas metabólicas com o estrato basal (Barata, 2002; Seeley et al., 2005).

O colagénio é a proteína mais abundante no tecido conjuntivo dérmico (75%) e apresenta uma configuração de tripla hélice. O colagénio, associado a proteoglicanos, forma estruturas fibrilares designadas por feixes de colagénio que são responsáveis por conferir força e apoio à pele (Choi et al., 2011). Consoante a forma como se agregam as estruturas fibrilares, surgem vários tipos de colagénio sendo que o colagénio tipo I constitui a derme reticular que confere rigidez e resistência à pele, o colagénio tipo II e III estão presentes na derme papilar responsável pela elasticidade do tecido cutâneo e o colagénio tipo IV encontra-se nos vasos sanguíneos e nas terminações nervosas (Barata, 2002).

As fibras elásticas (1-2% do peso dérmico) são compostas de elastina e fibrilina formando uma rede em redor das fibras de colagénio. Deste modo, assumem o papel de resistir a forças de deformação e conferir elasticidade à pele (Celleno & Tamburi, 2009).

Os proteoglicanos são proteínas semelhantes a fibras elásticas que têm por objetivo preencher os espaços intersticiais extracelulares no interior do tecido formando a matriz extracelular, destacando-se o ácido hialurónico (Choi et al., 2011)

1.2.3. Hipoderme

A hipoderme, situada sob a derme, é constituída por tecido conjuntivo, no qual se encontra uma grande massa de adipócitos. As células adiposas têm uma forma esférica, volumosa com grande vacúolo lipídico central, rodeado pelo citoplasma com núcleo e as mitocôndrias na periferia. No vacúolo lipídico encontram-se acumulados triglicéridos, que constituem a reserva energética mais importante do organismo humano (Cunha,

Costa, & Rosado, 2006).

Os adipócitos agrupam-se em lóbulos separados por septos de tecido conjuntivo, no qual estão presentes fibras de colagénio, fibras reticulares e fibras elásticas que constituem um seguimento do tecido conjuntivo dérmico. Nas zonas de separação das células adiposas encontram-se nervos e vasos sanguíneos muito próximos dos adipócitos, facilitando as trocas de nutrientes e a eliminação de metabolitos. Adicionalmente, esta reserva lipídica subcutânea funciona como isolante térmico e constitui um elemento de proteção em relação aos efeitos traumáticos (Cunha et al., 2006; Seeley et al., 2005).

1.3. Celulite

A celulite caracteriza-se pela alteração metabólica do tecido subcutâneo e adiposo devido a um aumento de volume de água na pele e da consistência com consequente diminuição de elasticidade, provocando uma aparência típica de pele “casca de laranja” (Barel, 2009).

A Figura 3 ilustra as diferenças entre o tecido cutâneo saudável e afetado pela celulite.

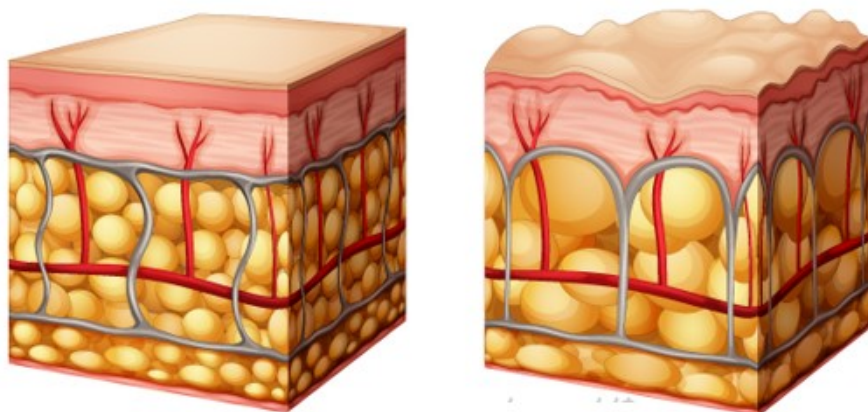


Figura 3: Tecido cutâneo saudável versus tecido cutâneo afetado pela HLD (adaptado de LEV, 2016)

A celulite afeta sobretudo as mulheres, atingindo 80% a 90% da população feminina mundial. Nos homens, embora a percentagem afetada em comparação com a das mulheres seja muito menor, a celulite aparece sobretudo em homens de meia-idade com tendência a retenção de líquidos. Esta discrepância deve-se a uma diferença nas estruturas subcutâneas da pele entre os dois géneros (Christensen, 2014).

Os locais mais afetados são as nádegas, as coxas, os braços, os joelhos, e, menos frequentemente, as pernas e a zona posterior do pescoço, conforme indicado na Figura 4 (Barel, 2009).

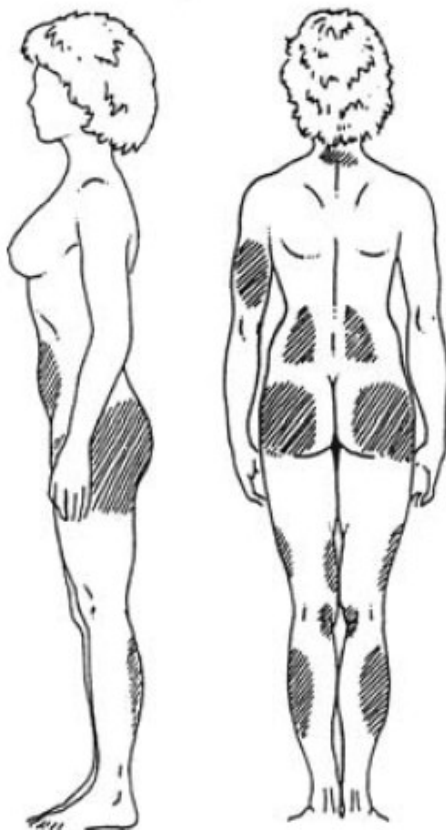


Figura 4: Locais mais afetados pela HLD (adaptado de Barel, 2009)

Apesar da celulite estar disposta em zonas com excesso de tecido adiposo, a obesidade não é necessariamente correlacionada com a presença da celulite (Barel, 2009).

O aumento de peso e a obesidade levam ao aumento de tamanho (hipertrofia) e/ou a um aumento do número (hiperplasia) dos adipócitos situados em grandes quantidades por baixo do tecido cutâneo, armazenando a gordura em excesso. Esta pode distribuir-se de forma generalizada por todo o corpo ou localizar-se em zonas preferenciais, dependendo de vários fatores causadores de obesidade e/ou celulite.

Assim, a obesidade atinge todas as zonas do organismo que contenham células adiposas, enquanto a celulite atinge apenas determinadas zonas da pele. A celulite afeta sobretudo o tecido subcutâneo conjuntivo e só mais tarde as células adiposas, enquanto a obesidade afeta quase exclusivamente as células adiposas (Martins, 2007).

É precisamente devido à acumulação de gordura no tecido subcutâneo que ocorrem alterações anatómicas, fisiológicas, circulatórias, metabólicas e funcionais, culminando na patologia designada de celulite. A obesidade não equivale a celulite, mas pode favorecer o desencadeamento de uma sequência de alterações que contribuem para o agravamento da celulite (Martins, 2007).

1.3.1. Etiopatogenia

A etiologia da HLD é multifatorial, os fatores que desencadeiam o processo dividem-se em três classes: predisponentes, determinantes e condicionantes (Mendonça & Ramires, 2016).

1.3.1.1. Fatores predisponentes

Os fatores predisponentes da HLD são genéticos, étnicos e hormonais. Com efeito, a herança genética está presente tanto nas diferentes formas de obesidade como nas da HLD, e esta característica herdada determina a estrutura corporal do tecido adiposo (Mendonça & Ramires, 2016).

A HLD atinge preferencialmente as mulheres de constituição ginoide, com maior incidência na população caucasiana, ao contrário do que se verifica noutras raças (Barel, 2009).

Verifica-se ainda que, em fases relacionadas com o início da puberdade e a menopausa, há uma predisposição para o aparecimento ou agravamento da celulite devido ao desequilíbrio hormonal. O risco de celulite é maior quando os ciclos menstruais são irregulares, uma vez que a retenção de água no tecido subcutâneo e nas pernas verifica-se sobretudo na ovulação e na fase do período menstrual, devido à ação dos estrogénios (Rossi & Vergnanini, 2000).

Na menopausa, e particularmente na pré-menopausa, são frequentes os desequilíbrios hormonais, devido ao aumento de secreção de estrogénios e diminuição de secreção de catecolaminas que favorecem o surgimento da HLD (Leszko, 2014).

Segundo o mesmo autor, os estrogénios e a progesterona favorecem o volume dos adipócitos, ao passo que a testosterona diminui o volume dos mesmos.

A diferença anatômica ao nível do tecido subcutâneo entre géneros prende-se com o facto de no sexo feminino ocorrer não só uma deposição excessiva de gorduras, mas também a presença de uma arquitetura peculiar da hipoderme (Berardesca, Maibach, & Terranova, 2006).

Tal como foi referido anteriormente, o tecido adiposo é constituído por adipócitos organizados em lóbulos separados uns dos outros por septos de tecido conjuntivo, que possuem a função de ligar a derme reticular à fáscia muscular (Seeley et al., 2005).

No sexo masculino os septos estão organizados diagonalmente, enquanto no sexo feminino estão dispostos de forma perpendicular, contribuindo para a formação de compartimentos que irão ser reservatórios de adipócitos (Figura 5). Esta diferença ocorre devido à ação dos androgénios e do seu efeito na atividade dos fibroblastos (Almeida, Rejano, Roldán, & Serrano, 2012).

A Figura 6 representa o movimento do reservatório de adipócitos quando sujeitos a um teste de pressão, no sexo feminino e masculino.

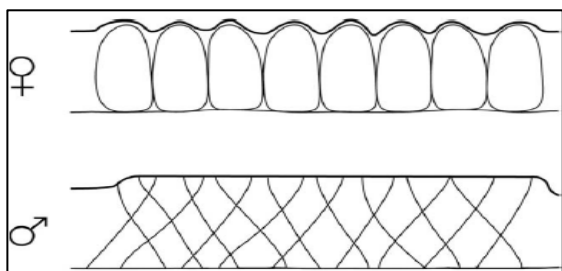


Figura 5: Disposição dos septos fibrosos entre géneros (adaptado de Brenke et al., 2008)

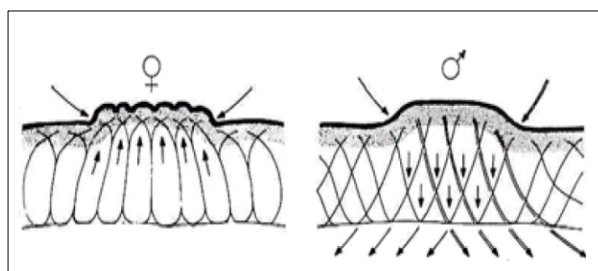


Figura 6: Movimento de reservatórios de adipócitos quando sujeitos a um teste de pressão (adaptado de Almeida et al., 2013)

1.3.1.2. Fatores determinantes

Os fatores determinantes que podem contribuir para o aparecimento da celulite surgem, habitualmente associados ao *stress*, ao tabagismo, à alimentação desequilibrada e ao sedentarismo (Khan, Rao, Sadick, & Victor, 2009).

O *stress* provoca alterações endócrinas, nomeadamente, o aumento da produção de cortisol que leva à retenção hídrica (Rossi & Vergnanini, 2000).

Os hábitos tabágicos provocam alterações na microcirculação, uma vez que a nicotina

provoca vasoconstrição e, conseqüentemente, hipoxia dos tecidos (Khan et al., 2009)

Uma dieta rica em lípidos e hidratos de carbono aumenta a síntese e armazenamento de triglicéridos provocando hipertrofia do tecido adiposo. Complementarmente, o sedentarismo contribui para o agravamento da celulite devido a alterações da microcirculação e acumulação de gordura localizada. O sedentarismo contribui para a acumulação de gordura, diminui a tonicidade muscular e a eficiência cardiorrespiratória comprometendo o retorno venoso e linfático (Leszko, 2014).

1.3.1.3. Fatores condicionantes

O partir dos fatores descritos anteriormente surgem perturbações hemodinâmicas locais que podem aumentar a pressão capilar, dificultar a reabsorção e favorecer a infiltração linfática nos espaços intersticiais (Mendonça & Ramires, 2016).

1.3.2. Processo

O processo de aparecimento e desenvolvimento da celulite está relacionado com um conjunto de alterações da arquitetura do tecido cutâneo e da microcirculação local, nomeadamente:

- i) alterações vasculares;
- ii) modificações da matriz intersticial que rodeia os adipócitos;
- iii) fatores inflamatórios.

1.3.2.1. Alterações vasculares

O tecido adiposo saudável contém vasos sanguíneos e vasos linfáticos que fornecem nutrientes e oxigénio a este tecido sendo também responsáveis pela excreção de alguns produtos de metabolização (Barel, 2009).

Na presença de celulite verifica-se uma modificação do tecido adiposo ao nível da rede microvascular, devido à alteração das paredes dos capilares sanguíneos, nomeadamente a dilatação dos vasos levando a uma maior permeabilidade dos mesmos. Adicionalmente, podem ocorrer alterações ao nível do sistema linfático provocando um excesso de acumulação de fluidos. Segue-se uma transexudação plasmática pericapilar, ou seja, o

plasma sai dos capilares separando os adipócitos e cria uma aglomeração em ilhéus. Também se verifica a formação de feixes de colagénio cuja espessura aumenta progressivamente e rodeiam os ilhéus de adipócitos, formando estruturas que se designam de micronódulos o que dificulta a circulação sanguínea. A aglomeração destes micronódulos constituem macronódulos que determinam o aspeto característico de pele irregular (Barata, 2002; Barel, 2009; Berardesca, Maibach, & Terranova, 2006).

1.3.2.2. Modificações da matriz intersticial que rodeia os adipócitos

A matriz intersticial que rodeia os adipócitos é constituída por fibroblastos, responsáveis pela síntese de macromoléculas, colagénio, fibras elásticas e substância fundamental, nomeadamente proteoglicanos, glicoproteínas e ácido hialurónico (Barel, 2009). Enquanto as fibras elásticas e o colagénio conferem elasticidade e suporte do tecido cutâneo, a substância fundamental permite a difusão de nutrientes e metabolitos provenientes da circulação através do tecido intersticial (Rossi & Vergnanini, 2000).

Os GAGs unem-se por uma ligação oligossacárida a eixos proteicos, os quais se ligam por sua vez, a uma cadeia linear de ácido hialurónico formando complexos macromoleculares, denominados de proteoglicanos. A hidratação da pele está intimamente relacionada com o conteúdo e distribuição dos GAGs ao nível da pele, especialmente o ácido hialurónico (Celleno & Tamburi, 2009).

As alterações da estrutura dos GAGs nos tecidos perivasculares provocam o fenómeno de hiperpolimerização dos GAGs, que por sua vez vai aumentar a sua hidrofilia e pressão osmótica intersticial, contribuindo para a formação de edema, compressão dos vasos e consequente hipoxia tecidual (Barel, 2009; Berardesca et al., 2006).

Adicionalmente, os distúrbios hormonais induzem os fibroblastos a aumentar a produção de GAGs e consequentemente promovem o aumento da síntese de proteínas fibrosas como o colagénio e a elastina. O resultado desta reação fibrosa prende-se não só com o aumento do conteúdo proteico do nódulo celulítico causando a sua hipertrofia, mas também com a produção de uma rede de fibrilhas de colagénio que rodeiam os ilhéus de adipócitos provocando uma crescente rigidez e degradação de trocas tecidulares acabando com a perda da sua funcionalidade (Cunha et al., 2006).

A Figura 7 representa esquematicamente as alterações que se verificam na formação do nódulo celulítico.

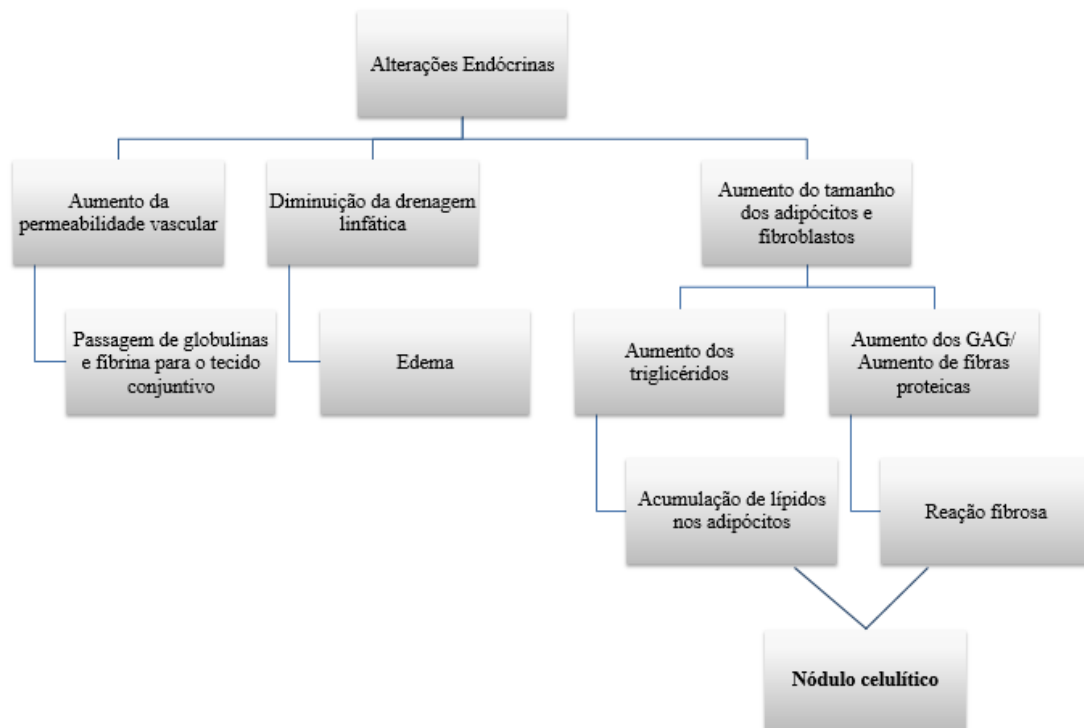


Figura 7: Esquema representativo das alterações que se verificam na formação do nódulo celulítico (adaptado de Cunha et al., 2006)

As alterações endócrinas têm como consequência o aumento da permeabilidade vascular, devido à diminuição do ácido hialurónico e de elastase presentes na estrutura dos capilares, e cuja integridade permite a manutenção da permeabilidade dentro dos limites funcionais. Esta alteração vascular promove a passagem de proteínas, tais como globulinas e fibrina, para o tecido conjuntivo, o qual leva à acumulação de transudados plasmáticos no interior do tecido conjuntivo e subcutâneo. A presença destas proteínas neste tecido dificulta os intercâmbios tecidulares, já que se observa uma acumulação de resíduos metabólicos como consequência da alteração da drenagem linfática. A transexudação plasmática faz com que o plasma que separa os adipócitos saia dos capilares agrupando-os em ilhéus. Esta modificação é potenciada pelos fenómenos de estase sanguínea que ocorrem durante este processo (Cunha et al., 2006).

Adicionalmente, as alterações hormonais interferem no tamanho dos adipócitos e dos fibroblastos, contribuindo para o aumento da produção de GAGs. Estas macromoléculas interagem com outros componentes moleculares do tecido conjuntivo alterando a

estrutura da rede de fibras proteicas. As alterações endócrinas induzem os fibroblastos a promover a síntese de proteínas fibrosas (colagénio e elastina). Esta reação fibrosa aumenta o conteúdo proteico do nódulo celulítico (Cunha et al., 2006).

Os adipócitos do tecido subcutâneo recebem estímulos hormonais que aumentam a mitose e a síntese de lípidos. Em condições normais esta acumulação supõe um aumento dos adipócitos responsáveis pela obesidade. Na presença de celulite, esta resposta está localizada e é pouco funcional, já que deteta modificações bioquímicas dos ácidos gordos que formam os triglicéridos, formando-se vacúolos no interior dos nódulos e aumenta a esclerose proteica ao redor dos ilhéus de adipócitos (Cunha et al., 2006).

Numa fase inicial, o nódulo celulítico é constituído por 75% de colagénio fibroso e 25% de diversas substâncias provenientes do tecido conjuntivo, tais como proteínas plasmáticas e tirosina, cujas propriedades facilitam a coesão dos componentes do nódulo (Cunha et al., 2006).

1.3.2.3. Fatores inflamatórios

Vários autores sugerem que a fisiopatologia da celulite tem uma base inflamatória, com a presença de células inflamatórias crónicas, incluindo macrófagos e linfócitos nos septos fibrosos. Desta forma, os septos seriam os responsáveis pela inflamação resultando em lise dos adipócitos e atrofia cutânea (Khan et al., 2009).

1.3.3. Identificação da celulite

Os sinais patológicos da HDL são facilmente observados por testes simples e seguros. Nos estadios mais avançados não será necessário efetuar qualquer teste, pois a simples observação permite identificar a celulite (Barel, 2009).

No exame físico é essencial a realização da inspeção e da palpação. A palpação serve apenas para a confirmação. O teste realiza-se pressionando o tecido adiposo entre os dedos do polegar e indicador ou entre ambas as mãos. A pele parecer-se-á com “casca de laranja”, ou seja, com aparência rugosa. A inspeção deve ser realizada na posição ortostática facilitando a observação das alterações de relevo do tecido cutâneo. Deve verificar-se a cor da pele e outras alterações nomeadamente a existência de telangiectasias, varizes e estrias. As telangiectasias são o resultado da dificuldade do

retorno dos capilares. Habitualmente, os capilares não são visíveis, mas, quando surge um obstáculo à circulação sanguínea, a velocidade do fluxo sanguíneo diminui, tornando-os visíveis. As estrias aparecem devido à rotura das fibras elásticas quando sujeitas a distensões prolongadas (Mendonça & Ramires, 2016).

1.3.4. Estádios de evolução

Segundo Cignachi, Dal'Forno, & Hexsel (2006), a celulite pode ser classificada em quatro graus de acordo com a sua progressão. Na Tabela 1 é possível identificar a classificação dos graus da celulite e a respetiva avaliação.

Tabela 1: Graus da celulite (adaptado de Cignachi et al., 2006)

Estádios de Evolução	Avaliação
Grau 1	Sem irregularidades à superfície da pele. Alterações nas células adiposas e dilatação venosa.
Grau 2	Visíveis irregularidades à superfície da pele, presença de ondulações durante a palpação ou contração muscular. Alterações na circulação sanguínea causada pela compressão nos vasos capilares e linfáticos.
Grau 3	Aspeto evidente da pele “casca de laranja”. Presença de ondulações, rugosidades, depressões e covas sem contração muscular. Formação de micronódulos e de numerosas hemorragias no interior do tecido adiposo, denominadas de varizes.
Grau 4	Presença de ondulações, rugosidades, depressões, covas e nódulos. Aparecimento de macronódulos que provocam compressão de terminações nervosas e vasos sanguíneos dando a origem a uma sensação dolorosa.

Com efeito, os graus 1, 2 e 3 podem ser reversíveis sendo considerados como uma alteração estética da superfície da pele enquanto o grau 4 sendo um sintoma patológico devido ao aumento da sensibilidade cutânea e presença de esclerose do tecido conjuntivo, é considerado irreversível (Barel, 2009).

Na Figura 8 é possível observar a classificação dos graus da celulite antes e após a contração muscular.

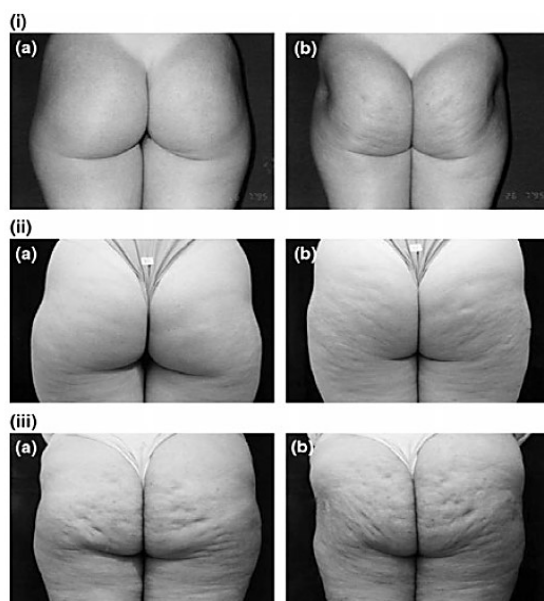


Figura 8: Estádios de evolução da celulite. Grau 2 (i), grau 3 (ii) e grau 4 (iii) antes da contração dos glúteos (a) e após contração dos glúteos (b) (adaptado de Rawlings, 2006)

1.3.5. Formas clínicas

Tendo em conta a consistência da pele, a celulite pode assumir uma forma dura, flácida, edematosa e mista (Rossi & Vergnanini, 2000), conforme apresentado na Tabela 2.

Tabela 2: Formas clínicas da HLD (adaptado de Rossi & Vergnanini, 2000)

Formas Clínicas	Avaliação
Dura	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Compacta e firme, sem alterações quando se muda de posição. ▪ À palpação, é evidente o aspeto de pele “casca de laranja”. ▪ Apresenta um padrão frequentemente associado a estrias. ▪ Observa-se em mulheres jovens que praticam exercício físico regularmente.
Flácida	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Associada a hipotonia muscular, ocorre em mulheres inativas ou após perdas de peso. ▪ A pele oscila com o movimento e muda de acordo com a posição. ▪ Podem ocorrer alterações circulatórias como varizes.
Edematosa	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Depressão do tecido ao toque, sensação de peso e dor nas pernas. Manifesta-se com aumento de volume.
Mista	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Observa-se mais do que um tipo, por exemplo, presença de celulite dura na região lateral da coxa e flácida no abdómen.

CAPÍTULO II – Desenvolvimento

Neste capítulo pretende-se fazer uma revisão bibliográfica sobre os produtos de aplicação tópica e administração oral para prevenir ou reduzir a celulite.

2.1. Ingredientes Ativos

Os ingredientes ativos mais usados para reduzir os efeitos da celulite são as algas marinhas e o chá verde, sendo a cafeína um composto ativo muito utilizado (Painhas, 2016).

Contudo, frequentemente surgem associados a outros ingredientes com ação na tonificação e na firmeza da pele. Esta ação conjugada atua sobre a celulite, com redução de fluidos cutâneos e estimulação do colagénio e da elastina responsáveis pela sustentação do tecido. Ao facilitar a drenagem destes líquidos, o tamanho das células de gordura vai diminuindo, o volume reduz e a superfície da pele fica progressivamente mais lisa. Não é um processo rápido e é imprescindível um regime alimentar saudável, com baixo aporte de gorduras e hidratos de carbono, exercício físico e o consumo de água (Painhas, 2016).

2.1.1. Ingredientes ativos de aplicação tópica

As preparações anticelulíticas tópicas podem ser divididas em quatro grupos de acordo com o seu mecanismo de ação (Figura 9). Os produtos cosméticos incluem ingredientes que aumentam o fluxo da microcirculação, reduzem a lipogénese e promovem a lipólise, contribuem para a reparação da estrutura da derme e hipoderme e evitam a libertação de radicais livres (Goldman, Hexsel, Prado, & Rao, 2006).

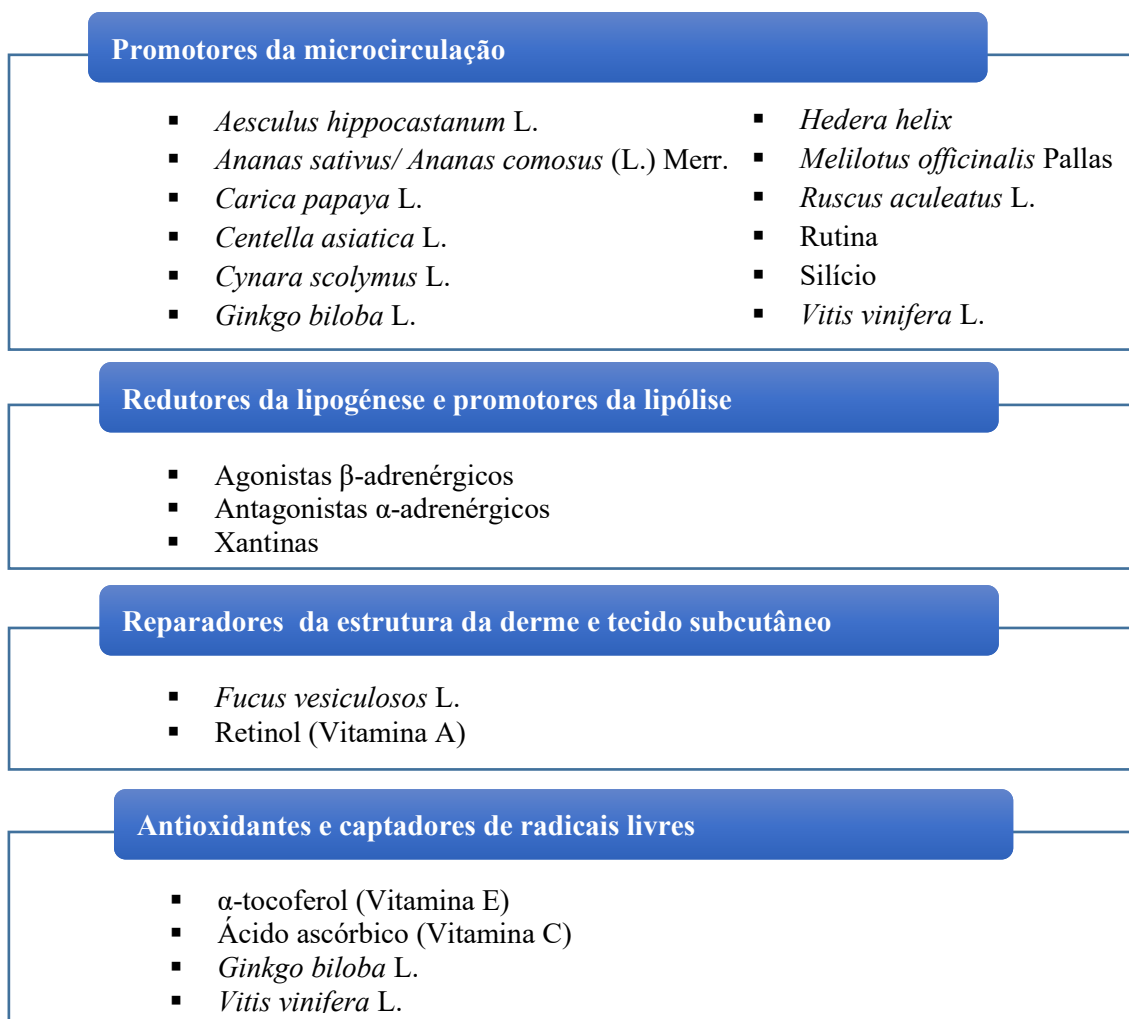


Figura 9: Lista de ingredientes ativos mais utilizados nos produtos de aplicação tópica e o respectivo mecanismo de ação (adaptado de Goldman et al., 2006)

2.1.1.1. Promotores da microcirculação

Os agentes promotores da microcirculação incluem os ingredientes ativos mais utilizados para reduzir os efeitos da celulite. Estas substâncias aumentam o fluxo da microcirculação e a drenagem linfática (Goldman et al., 2006).

Os ingredientes que atuam ao nível da microcirculação incluem a **hera** (*Hedera helix*) e o **castanheiro da índia** (*Aesculus hippocastanum* L.), que são ricos em saponinas. O **Ginkgo biloba** L. e a **rutina** são constituídos principalmente por bioflavonoides. As saponinas e os bioflavonoides diminuem a permeabilidade capilar, aumentam o tónus venoso por estimulação da prolina hidroxilase e inibem a atividade da prostaglandina E2. Adicionalmente, estes agentes diminuem a agregação plaquetária, inibindo deste modo a formação de trombos (Goldman et al., 2006).

A escina é o principal componente da semente do **castanheiro da índia** (*Aesculus hippocastanum* L.), sendo responsável pelas propriedades antiexudativas, venotônicas e aumento da resistência capilar. É também um agente anti-inflamatório e diminui a permeabilidade e fragilidade capilar (Dweck, 1995).

O *Ginkgo biloba* L. pertence à família das Ginkgoáceas, sendo que os extratos das folhas são constituídos por bioflavonoides e terpenos (ginkgólido B). Com efeito, o *Ginkgo biloba* L. é utilizado no tratamento da celulite devido aos seus efeitos ao nível da circulação periférica, bem como na redução da viscosidade do sangue. Os terpenos, especialmente o ginkgólido B, inibe o fator de ativação plaquetária, contribui para o aumento da deformabilidade dos glóbulos vermelhos, diminui a permeabilidade vascular e aumenta o tônus vascular. Todos estes mecanismos de ação promovem a microcirculação (Goldman et al., 2006).

A raiz e o rizoma da **gilbarbeira** (*Ruscus aculeatus* L.) contêm saponósidos como a ruscogenina de ação vasoconstritora e anti-inflamatória bem como ação protetora sobre os vasos capilares. Desta forma, aplica-se sobre a pele para reduzir os efeitos da celulite graças ao seu efeito tonificante sobre os tecidos e regride ainda, o edema por aumento da drenagem linfática (Hexsel, Orlandi, & Zechmeister do Prado, 2005; Proença, Silva, Roque, & Cunha, 2004b; Roger, 2002).

Os extratos da *Centella asiatica* L. são utilizados para o tratamento da celulite devido à sua ação estimulante ao nível da circulação e pelas suas propriedades anti-inflamatórias. Os principais compostos ativos são os saponósidos treterpénicos (asiaticósido e madecassódico) e as geninas (ácido asiático e ácido madecássico) (Cunha & Roque, 2011; Hexsel et al., 2005).

O **silício** é um elemento estrutural do tecido conjuntivo, que regula e normaliza o metabolismo celular e a divisão das células. Ao nível da microcirculação, o silício modifica a permeabilidade dos capilares sanguíneos e linfáticos, no tecido adiposo estimula a síntese de adenosina monofosfato cíclica (AMPc) promovendo a hidrólise dos triglicéridos (Goldman et al., 2006).

A **alcachofra** (*Cynara scolymus* L.) é membro da família das Asteráceas, as partes da planta utilizada para produzir o extrato são as folhas, flores e raízes. Os principais constituintes químicos ativos são enzimas, compostos fenólicos (ácidos cafeilquínicos e cinarina), ácido ascórbico e flavonoides. No que diz respeito à celulite, a função da

alcachofra prende-se com o facto de ser um agente antiedematoso e diurético, bem como estimular a microcirculação (Cunha & Roque, 2011; Hexsel et al., 2005).

O principal composto ativo do **meliloto** (*Melilotus officinalis* Pallas) é a cumarina, que contribui para a redução do edema linfático e diminuição da permeabilidade capilar (Goldman et al., 2006).

A **videira vermelha** (*Vitis vinifera* L.) pertence à família das Vitáceas, sendo que os extratos das folhas são ricos em taninos, antocianinas, flavonoides e ácidos fenólicos. Os taninos são compostos antioxidantes que contribuem para a redução da peroxidação lipídica e as antocianinas aumentam a permeabilidade dos vasos sanguíneos e linfáticos. Os flavonoides e os ácidos fenólicos contribuem para a ação adstringente e estimulante da circulação sanguínea (Proença et al., 2004b).

O **ananas** (*Ananas sativus/ Ananas comosus* (L.) Merr.) e a **papaia** (*Carica papaya* L.) são ricos em enzimas proteolíticas: bromelina e papaína respetivamente. As enzimas proteolíticas atuam sobre o tecido cutâneo eliminando as células mortas e facilitando a cicatrização. Têm propriedades anti-inflamatórias e inibem a agregação plaquetária. Adicionalmente, contribuem para a despolimerização das fibras proteicas que envolvem o tecido celulítico permitindo a mobilidade dos adipócitos (Proença et al., 2004b).

2.1.1.2. Redutores da lipogénese e promotores da lipólise

Os depósitos de triglicéridos no tecido adiposo estão continuamente a sofrer lipólise e lipogénese (Rossi & Vergnanini, 2000). A lipólise é o processo pelo qual os triglicéridos são degradados em ácidos gordos e glicerol e ocorre nas mitocôndrias, principalmente na matriz mitocondrial. Esta ocorre no tecido adiposo por ação da enzima, triglicérido lipase (Mendonça & Ramires, 2016).

As hormonas que promovem a lipólise são responsáveis por estimular a atividade da adenilciclase, enzima que converte a adenosina trisfosfato (ATP) em AMPc. A lipólise é controlada pela quantidade de AMPc presente nos tecidos, pelo que todos os processos químicos que preservem o AMPc têm efeito sobre a lipólise (Barata, 2002). O AMPc é degradado em AMP pela enzima fosfodiesterase, esta enzima é inibida pelas xantinas como a cafeína, a teofilina e a teobromina (Hexsel & Soirefmann, 2011).

A **cafeína** ($C_8H_{10}N_4O_2$) é uma substância química do grupo dos alcaloides de origem vegetal, designada quimicamente como 1,3,7-trimetilxantina. A cafeína é metabolizada pelo citocromo P-450 em três dimetilxantinas: a paraxantina que promove a lipólise, a teobromina que tem uma ação vasodilatadora e a teofilina (Herman & Herman, 2012).

O mecanismo de ação da cafeína intervém no processo da lipólise por inibição da ação da fosfodiesterase, com consequente aumento do AMPc, conforme ilustrado na Figura 10 (Herman & Herman, 2012).

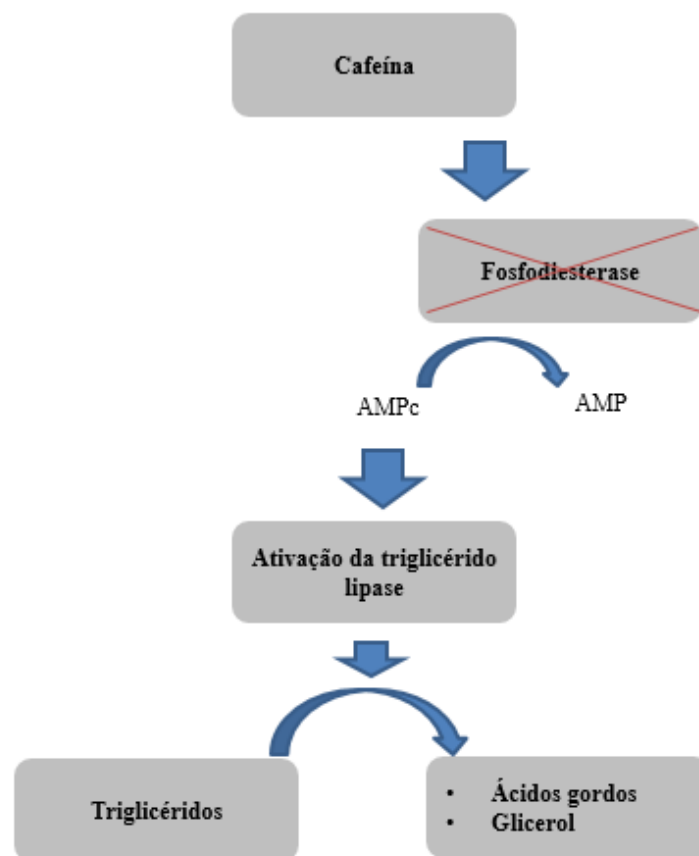


Figura 10: Mecanismo de ação da cafeína (adaptado de Herman & Herman, 2012)

A **cafeína** é extraída da *Coffea arabica* L., sendo a xantina mais usada e segura para o tratamento da celulite. A absorção da cafeína após administração ou ingestão é rápida e completa produzindo efeitos sistêmicos sobre diversos órgãos e sistemas do organismo, o que levou a investigar outro modo de administração que permitisse expressar os efeitos lipolíticos sem causar efeitos adversos, o que conduziu à sua administração por via tópica (Mendonça & Ramires, 2016).

A **cafeína** tem ainda, um efeito estimulante na microcirculação do tecido cutâneo

promovendo o aumento da drenagem linfática no tecido adiposo, removendo gordura acumulada e toxinas que surjam durante o processo de lipólise (Herman & Herman, 2012).

Na membrana dos adipócitos existem dois tipos de recetores de catecolaminas (Mendonça & Ramires, 2016):

- i) β -adrenérgicos, responsáveis por ativar a adenilciclase, possuindo assim ação lipolítica;
- ii) α -adrenérgicos, que inibem a ação da adenilciclase originando assim o processo de lipogénese. Estes recetores são numerosos nos locais mais afetados pela HDL, sendo que a lipogénese provoca hipertrofia dos adipócitos e alterações da microcirculação, contribuindo para a formação de micronódulos e macronódulos.

A transformação de AMPc, como já foi referido anteriormente, é regulada pela fosfodiesterase, que por *feedback*, inibe ou estimula a ativação do triglicérido lipase responsável pela hidrólise dos triglicéridos (Mendonça & Ramires, 2016).

A **cafeína**, por outro lado, interfere na secreção de catecolaminas (adrenalina e noradrenalina) que são responsáveis por ativar os recetores β -adrenérgicos e consequentemente a lipólise, conforme representado na Figura 11 (Herman & Herman, 2012).

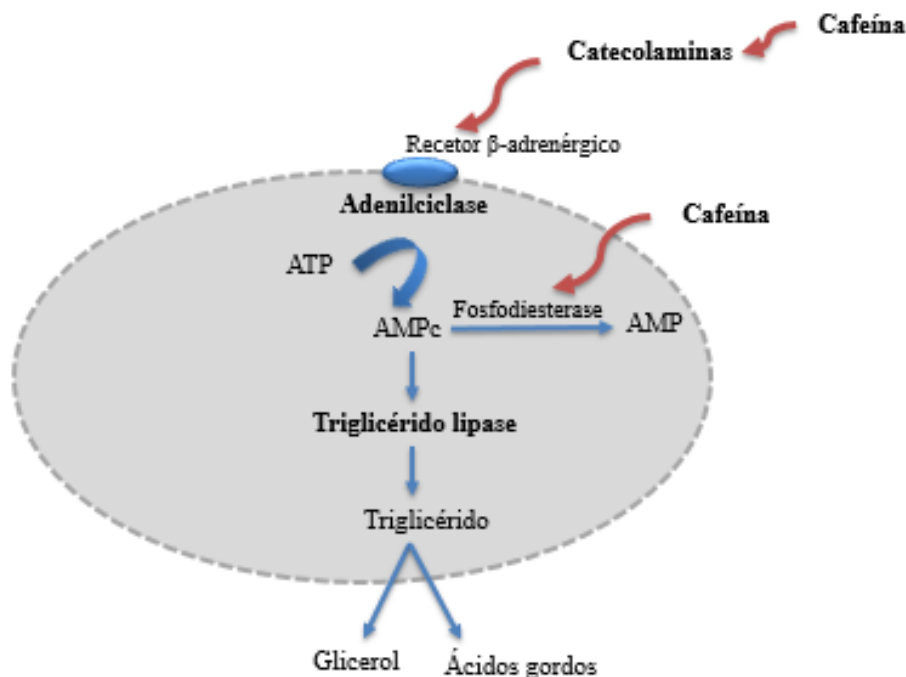


Figura 11: Processo de lipólise

A avaliação do efeito da cafeína sobre a celulite foi avaliado por Escudier et al.. Neste estudo foi avaliado se a redução da celulite se verificava apenas com a aplicação tópica, ou se a alteração dos hábitos alimentares seria benéfica para modificar o aspeto rugoso da pele. O produto tópico continha 5% de cafeína e rico em flavonoides, sendo aplicado duas vezes por dia durante quatro semanas na coxa e anca de um dos lados do corpo, para que o outro lado servisse de controlo. Apenas com a mudança de hábitos alimentares verificaram-se pequenas melhorias no aspeto da pele. Por sua vez, a associação do produto de aplicação tópica com a alimentação equilibrada revelou grandes benefícios para o tratamento da celulite. Com efeito, o autor sugere não só que a aplicação tópica de produtos é essencial para reduzir os sinais da celulite, bem como a eficácia do composto ativo em estudo (Escudier, Fanchon, Labrousse, & Pellae, 2011).

A eficácia da cafeína no tratamento da celulite foi abordada num estudo, que avaliou cada substância ativa em particular, de um creme anticelulítico. A aplicação do creme foi feita duas vezes por dia durante doze semanas, e a análise dos progressos foi feita à 2ª, 4ª, 8ª e 12ª semana. Foi usada cafeína a 2% e a 5%, e demonstrou-se que a cafeína a 5% induziu a lipólise em adipócitos humanos. Tal foi possível concluir a partir do ensaio em que os adipócitos foram incubados com cafeína durante 24 horas, onde houve libertação de glicerol para o meio de cultura. O aspeto de “casca de laranja” da pele melhorou em todas as partes do corpo tratadas a partir das quatro semanas, não obstante o creme continha outras substâncias ativas como o retinol ou a carnitina (Bertin, Oddos, Rossi, Roure, & Vial, 2011).

2.1.1.3. Reparadores da estrutura da derme e tecido subcutâneo

As vitaminas são substâncias essenciais para a manutenção das funções metabólicas do organismo, não só como cofatores enzimáticos, mas também por inibirem a formação de radicais livres (Hexsel & Soirefmann, 2011; Proença, Silva, Roque, & Cunha, 2004a). O termo radical livre é usado para caraterizar qualquer átomo ou molécula, que contém um ou mais eletrões não emparelhados na sua última camada eletrónica, essa configuração faz dos radicais livres moléculas bastante instáveis, com grande capacidade reativa (Morganti, 2009).

Os radicais livres podem ser sintetizados por via endógena, por exemplo, no metabolismo energético ou produzidos por reações exógenas como a exposição ao fumo do cigarro,

uma dieta desequilibrada, praticar exercício exaustivamente, poluição ambiental e comida contaminada. O *stress* oxidativo pode modificar lípidos, hidratos de carbono, proteínas e outras macromoléculas, formando substâncias carcinogénicas, diabetogénicas e lesões neurodegenerativas (Morganti, 2009). A produção contínua de radicais livres durante os processos metabólicos levou o organismo a desenvolver mecanismos de defesa antioxidante. Os antioxidantes são agentes responsáveis pela inibição e redução de lesões causadas pelos radicais livres nas células. O uso de recursos naturais antioxidantes como agentes tópicos e/ou sistémicos reduzem o aparecimento de *stress* oxidativo, ajudando a proteger o tecido cutâneo (Morganti, 2009).

A **vitamina A**, também conhecida como retinol, é lipossolúvel, ou seja, não é absorvida ou extraída dos nutrientes. Inclui dois grupos de vitaminas, a pré-vitamina A e a pró-vitamina A (carotenoides) (Baynes & Dominiczak, 2007).

A pré-vitamina A, presente nos animais, é composta por retinol (forma de álcool), retinaldeído (forma de aldeído) e ácido retinóico (forma de ácido). A pró-vitamina, o β -caroteno, é encontrado nos vegetais.

A pró-vitamina A é convertida em *all-trans-retinol* pela ação da β -caroteno oxigenase no intestino delgado. Através do metabolismo dos enterócitos há produção de retinol e ácido retinóico que são transportados para o fígado onde são armazenados como palmitato de retinol (Baynes & Dominiczak, 2007).

A **vitamina A** tem influência da proliferação de fibroblastos e no metabolismo de colagénio ao nível da derme (Date et al., 2006).

Na pele estão presentes dois recetores de retinóides: os recetores do ácido retinóico (RAR) e os recetores de retinóide X (RXR). Os RAR e os RXR têm três subtipos diferentes: α , β , γ . Ao nível dos queratinócitos epidérmicos encontram-se os recetores RXR- α e RAR- γ , e nos fibroblastos dérmicos está presente o recetor RAR- β (Rawlings, 2006).

O mecanismo de ação dos retinoides tópicos no tratamento da celulite foi proposto pela primeira vez por Kligman, Pagnoni, & Stoudemayer em 1999, baseando-se na capacidade do ácido retinóico (tretinoína) promover a síntese dos GAGs e aumentar a deposição de colagénio ao nível da derme, resultando no incremento da espessura e firmeza da derme.

Kligman et al. (1999) demonstrou uma melhoria significativa da celulite com o uso tópico de retinol (0,3%) durante seis meses num grupo de vinte mulheres. Este facto é explicado

pelos efeitos dos retinoides ao nível da derme, tanto na arquitetura do colagénio como no aumento de firmeza das fibras elásticas. Mais tarde, Beau et al. (2001) testou a eficácia do retinol combinado com a cafeína e a ruscogenina, demonstrando que há uma diminuição do efeito pele “casca de laranja” e uma melhoria ao nível da microcirculação cutânea.

Com efeito, o retinol é metabolizado em ácido retinóico na pele, aumentando a sua absorção. Assim sendo, verifica-se uma alteração das fibras de colagénio e outras fibras elásticas ao nível da derme. De referir que o retinol tem uma atividade anti adipócito através da redução da diferenciação das células precursoras dos adipócitos, demonstrando um papel preponderante na redução dos efeitos da celulite (Barel, 2009; Kligman et al., 1999).

A **bodelha** (*Fucus vesiculosos* L.) é uma alga marinha da família das Fucáceas, sendo os seus principais constituintes polissacáridos, o iodo e o ácido algínico. No que diz respeito à sua atividade biológica sobre o tecido cutâneo, a bodelha contribui para o aumento da densidade do tecido conjuntivo e para estimular o fluxo vascular (Hexsel et al., 2005).

Um estudo realizado por Fujimura et al. em 2002, testou os efeitos das propriedades de um gel de aplicação tópica constituído por 1% do extrato de *Fucus vesiculosos* L.. O gel tem efeitos significativos na espessura do tecido cutâneo e nas suas propriedades elásticas.

2.1.1.4. Antioxidantes e captadores de radicais livres

Os radicais livres modificam a estrutura dos ácidos gordos por peroxidação lipídica contribuindo para o aumento da disponibilidade de lípidos que interferem na formação de celulite. Os radicais livres podem ainda danificar elementos da microcirculação sendo mais um fator de desenvolvimento da celulite (Goldman et al., 2006).

Algumas vitaminas, como por exemplo, a vitamina C e a vitamina E podem funcionar como antioxidantes protegendo tanto a derme como a hipoderme da toxicidade dos radicais livres (Hexsel & Soirefmann, 2011).

A **vitamina C** ou **ácido ascórbico** é uma vitamina solúvel em água. O organismo humano não tem a capacidade de sintetizar a vitamina C, tendo que recorrer à dieta para a obter. Esta pode estar presente em duas formas: ácido L-ascórbico (forma reduzida) ou ácido L-dehidroascórbico (forma oxidada). A **vitamina C** aumenta a biodisponibilidade do ferro de forma direta provocando a mudança do ião férrico para o ião ferroso, influenciando o

transporte e armazenamento do ferro no organismo (Castiel, Richelle, & Steiling, 2009).

A **vitamina C** é das vitaminas hidrossolúveis mais presente no reino vegetal, particularmente nas folhas e nos frutos. Tem atividade antioxidante e favorece a microcirculação sanguínea, sendo considerada como um cofator indispensável à obtenção do colagénio (Proença et al., 2004a).

A **vitamina E** é constituída por uma mistura de moléculas diferentes, compreende os denominados tocoferóis abundantes em óleos vegetais, sendo o mais ativo o α -tocoferol. Os tocoferóis protegem a membrana celular ao captarem os radicais livres e ao inibirem a peroxidação lipídica cutânea, contribuindo para a manutenção da elasticidade da pele e microcirculação cutânea (Proença et al., 2004a).

Os radicais livres modificam a estrutura dos ácidos gordos pela reação de peroxidação contribuído para aumentar a disponibilidade de lípidos (Goldman et al., 2006).

A peroxidação lipídica caracteriza-se por ser um processo degenerativo que afeta tanto a estrutura como a função do órgão alvo. É uma consequência do *stress* oxidativo, os fosfolípidos insaturados, glicolípidos e o colesterol presentes na membrana celular são alvos de oxidação (Artaria, Cristoni, Giori, Ikemoto, & Maramaldi, 2009).

De acordo com o ensaio clínico de Christensen (2014), cujo objetivo passava pela avaliação dos efeitos de uma formulação tópica sobre os sinais visíveis da celulite, durante dezassete semanas. A formulação utilizada no estudo era constituída por retinol, cafeína, vitamina C e vitamina E e foi possível observar uma redução dos sinais visíveis da celulite após a 4ª semana de tratamento.

Os extratos da **videira vermelha** (*Vitis vinifera* L.) são ricos em taninos, que são agentes antioxidantes, diminuindo a peroxidação lipídica (Hexsel & Soirefmann, 2011).

Em 2007, Cornacchione et al. conduziu um estudo cujo objetivo seria avaliar as propriedades antioxidantes da *Vitis vinifera* L.. *In vitro*, o extrato da *Vitis vinifera* L. demonstrou ter um poder antioxidante superior às vitaminas C e E ao nível dos queratinócitos, após exposição ao peróxido de hidrogénio (Cronin & Draelos, 2010).

2.1.2. Ingredientes ativos de administração oral

Os suplementos alimentares são produtos de administração oral, que contêm vitaminas, aminoácidos, minerais, ácidos gordos, fibras e extratos vegetais. Importa referir que a ingestão em excesso de algumas vitaminas e minerais tem efeitos adversos indesejados, sendo importante que todos os suplementos alimentares indiquem os limites máximos de segurança, garantindo, deste modo, uma utilização segura e informada.

Os suplementos alimentares só podem conter vitaminas e minerais que constem no Regulamento (CE) n.º 1170/2009 da Comissão de 30 de novembro, conforme apresentado na Tabela 3 (DL n.º 136/2003, na redação atual).

Tabela 3: Vitaminas e minerais que podem ser utilizados no fabrico de suplementos alimentares (adaptado de Reg (CE) n.º 1170/2009)

Vitaminas		Minerais	
Ácido fólico		Boro	Selénio
Ácido pantoténico		Cálcio	Silício
Biotina		Cloreto	Sódio
Niacina		Cobre	Zinco
Vitamina A		Crómio	
Vitamina B1		Ferro	
Vitamina B2		Fórforo	
Vitamina B6		Fluoreto	
Vitamina B12		Iodo	
Vitamina C		Magnésio	
Vitamina D		Manganês	
Vitamina E		Molibdénio	
Vitamina K		Potássio	

De salientar, que a forma na qual se apresentam as vitaminas e sais minerais também se encontra legislado. Além das vitaminas e sais minerais, em Portugal não existem publicadas listas oficiais positivas ou negativas de outros ingredientes, como plantas e outras substâncias. Deste modo, é recomendada pela autoridade competente (DGAV) a utilização de listagens disponibilizadas por outros Estados Membros, como a Alemanha, França e Itália (Direção-Geral de Alimentação e Veterinária, 2016).

Com efeito, procedeu-se à seleção dos extratos vegetais com propriedades anticelulíticas de acordo com o *Decreto 9 iuglio 2012 - Ministero Della Salute*, referenciado pela DGAV (Tabela 4).

Tabela 4: Extratos vegetais, compostos ativos e ação fisiológica dos produtos anticelulíticos de administração oral

Extrato vegetal	Compostos ativos ¹	Ação fisiológica ²
<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Aescina	Microcirculação
<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	Bromelina	Anticelulítico, drenagem de fluidos corporais e microcirculação
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Polifenóis (catequina) e cafeína	Drenagem de fluidos corporais, equilíbrio do peso corporal, antioxidante
<i>Carica papaya</i> L.	Papaína	Antioxidante
<i>Centella asiatica</i> L.	Triterpenóides	Anticelulítico e microcirculação
<i>Coffea arabica</i> L.	Cafeína	Antioxidante
<i>Kola acuminata</i> R. BR.	Cafeína, ácido clorogénico, polifenóis	Drenagem de fluidos corporais, equilíbrio do peso corporal
<i>Coleus forskohlii</i>	Forscolina	Equilíbrio do peso corporal
<i>Curcuma longa</i> L.	Curcumina	Antioxidante
<i>Cynara scolymus</i> L.	Cinarina	Efeito depurativo e antioxidante
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Cumarina	Drenagem de fluidos corporais
<i>Fucus vesiculosus</i> L.	Polissacáridos, iodo e ácido alginico	Equilíbrio do peso corporal
<i>Garcinia cambogia</i> (Gaernt) Desr.	Ácido hidroxícitrico	Equilíbrio do peso corporal
<i>Ginkgo biloba</i> L.	Bioflavonoides	Antioxidante e microcirculação
<i>Ilex paraguariensis</i> A. St. Hill.	Cafeína, teobromina, teofilina	Drenagem de fluidos corporais, equilíbrio do peso corporal
<i>Melilotus officinalis</i> Pallas	Cumarina	Microcirculação e drenagem de fluidos corporais
<i>Paullinia cupana</i> Kunt	Cafeína	Equilíbrio do peso corporal
<i>Ribes nigrum</i> L.	Flavonoides	Microcirculação e drenagem de fluidos corporais
<i>Ruscus aculeatus</i> L.	Ruscogenina	Microcirculação
<i>Taraxacum officinale</i> Weber	Vitexina, sesquiterpenos, fenilpropanoides e inulina	Função depurativa e drenagem de fluidos corporais
<i>Vaccinium myrtillu</i>	Antocianinas	Drenagem fluidos corporais, microcirculação e antioxidante
<i>Vitis vinifera</i> L.	Antocianinas	Microcirculação e antioxidante

¹ Arrêté du 24 juin 2014 - Legifrance, aconselhado pela DGAV; Cunha et al., 2003.² Decreto 9 luglio 2012 - Ministero Della Salute, aconselhado pela DGAV.

2.2. Produtos e Mercado

O crescente interesse da população por produtos que se assumem como promotores de saúde tem vindo a aumentar nos últimos anos. Os produtos são termos que sugerem alguma reflexão no que diz respeito às suas definições pois, são muitas vezes usados indevidamente, tanto pela indústria, como pelos consumidores.

O produto cosmético (PC), nos termos do Artigo 2.º do Decreto-Lei n.º 189/2008, de 24 de setembro na sua redação atual, entende-se por: *“qualquer substância ou mistura destinada a ser posta em contacto com as diversas partes superficiais do corpo humano, designadamente epiderme, sistemas piloso e capilar, unhas, lábios e órgãos genitais externos, ou com os dentes e as mucosas bucais, com a finalidade de, exclusiva ou principalmente, os limpar, perfumar, modificar o seu aspeto, proteger, manter em bom estado ou de corrigir os odores corporais”* (DL n.º 189/2008, na redação atual).

A Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED) é a estrutura pública que licencia, regula e fiscaliza o medicamento e tem por missão regular e supervisionar o mercado de produtos cosméticos segundo os mais elevados padrões de proteção da saúde pública, garantindo o acesso dos profissionais de saúde e dos consumidores a produtos cosméticos de qualidade e seguros (INFARMED, 2016).

Os suplementos alimentares (SA), nos termos da alínea a) do Artigo 3.º do Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho na sua redação atual, são *“géneros alimentícios que se destinam, a complementar e/ou suplementar o regime alimentar normal e que constituem fontes concentradas de determinadas substâncias nutrientes ou outras com efeito nutricional ou fisiológico, estemes ou combinadas, comercializadas em forma doseada, tais como cápsulas, pastilhas, comprimidos, pílulas e outras formas semelhantes, saquetas de pó, ampolas de líquido, frasco com conta-gotas e outras formas similares de líquidos ou pós que se destinam a ser tomados em unidades medidas de quantidade reduzida”* (DL n.º 136/2003, na redação atual).

Os produtos designados por suplementos alimentares são regulados pelo Ministério da Agricultura e do Mar, na sua base são constituídos por extratos de plantas. A autoridade competente para a definição, execução e avaliação das políticas dos suplementos é a Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV). A fiscalização dos mesmos compete à Autoridade de Segurança Alimentar e Económica (ASAE), garantindo que todas as normas legislativas em vigor são cumpridas, sem prejuízo das competências

atribuídas por lei a outras entidades (DL n.º 136/2003, na redação atual).

A Tabela 5 enuncia o enquadramento legal, a autoridade competente e a via de administração de produtos utilizados para reduzir os efeitos da celulite.

Tabela 5: Enquadramento legal, autoridade competente e via de administração de produtos anticelulíticos

	Produto Cosmético	Suplemento Alimentar
Enquadramento legal	Regulamento (CE) N.º 1223/2009 do Parlamento Europeu e do Conselho de 30 de novembro de 2009, relativo aos produtos cosméticos, Deliberação n.º 15/CD/2013, disposições do Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro, na redação atual	Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho, na redação atual
Autoridade competente	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P. (INFARMED)	Direção-Geral de Alimentação e Veterinária (DGAV)
Via de administração	Tópica	Oral

Atualmente existe uma grande diversidade de produtos anticelulíticos no mercado. Como critério para avaliação dos ingredientes ativos contidos nos anticelulíticos, foram selecionados os 6 produtos (cosmético e suplemento alimentar) mais vendidos em farmácia comunitária em 2014, dados cedidos pela *Health Market Research* (HMR).

Por questões de confidencialidade não é efetuada qualquer referência a empresas e marcas. Os produtos cosméticos e os suplementos alimentares são identificados por um código numérico, sempre que aplicável.

2.2.1. Produtos cosméticos anticelulíticos

Nos produtos de aplicação tópica, para reduzir os efeitos da celulite, devem ser utilizados extratos de plantas com ação adstringente, estimulante da circulação sanguínea, liporredutora e emoliente (Proença et al., 2004a).

A absorção percutânea da substância ativa, tem de ser avaliada de um modo global, considerando uma série de fatores influentes, entre os quais se destacam (Barata, 2002):

- Integridade do tecido cutâneo;
- Estado de hidratação do estrato córneo;
- Propriedades físico-químicas dos ingredientes ativos;
- Natureza do veículo ou excipientes;
- Região anatômica;
- Metabolismo cutâneo.

A Tabela 6 apresenta os seis produtos cosméticos anticelulíticos de aplicação tópica mais vendidos em 2014, no mercado nacional. De seguida é apresentada uma breve discussão de cada PC, relativamente à sua composição.

Tabela 6: Os seis produtos cosméticos anticelulíticos de aplicação tópica mais vendidos, no mercado nacional, em 2014

Produto	Ingredientes ativos ³
PC 1	<i>Coffea arabica</i> L., <i>Hedera helix</i> , <i>Salacia reticulata</i> , <i>Malus domestica</i> Borkh., <i>Zanthoxylum similans</i> Hance
PC 2	<i>Aesculus hippocastanum</i> L., <i>Coffea arabica</i> L., <i>Zingiber officinale</i> Roscoe
PC 3	<i>Punica granatum</i> L., <i>Ribes nigrum</i> L., <i>Ruscus aculeatus</i> L., <i>Vaccinium myrtillu</i> , <i>Vitis vinifera</i> L.
PC 4	<i>Coffea arabica</i> L., <i>Coleus forshohlii</i> , <i>Ruscus aculeatus</i> L.
PC 5	<i>Citrus limon</i> , <i>Helianthus annuus</i> , <i>Rosmarinus officinalis</i> L., <i>Vaccinium myrtillu</i> , <i>Vitis vinifera</i> L.
PC 6	Coenzima Q10 e L-carnitina

³ Os ingredientes ativos foram retirados do folheto informativo e da cartonagem de cada produto.

Produto cosmético 1 (PC 1)

O produto 1, correspondente ao produto cosmético mais vendido, não se trata apenas de um produto, mas de uma gama de três produtos de aplicação tópica da mesma marca utilizados para reduzir os efeitos da celulite.

O PC 1 tem como ingredientes ativos: *Coffea arabica* L. (café), *Hedera helix* (hera), *Salacia reticulata* (salácia), *Malus domestica* Borkh. (maçã) e *Zanthoxylum similans* Hance (pimenta de *Sichuan*).

A Tabela 7 apresenta os compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 1.

Tabela 7: Compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 1⁴

Ingredientes ativos	Compostos ativos	Ação fisiológica
<i>Coffea arabica</i> L.	Cafeína	Promotor da lipólise
<i>Hedera helix</i>	Saponina	Vasodilatadora e microcirculação
<i>Salacia reticulata</i>	Salanisol	Antioxidante
<i>Malus domestica</i> Borkh.	Floridzina	Redutor da lipogénese
<i>Zanthoxylum similans</i> Hance	Xantoxilina	Inibir o desenvolvimento dos adipócitos maduros

A combinação dos compostos ativos, indicados na tabela anterior, permite que o produto atue diretamente sobre o tecido conjuntivo, um dos principais responsáveis pelo aspeto pele “casca de laranja”.

A **cafeína** tem uma ação sobre a cadeia de degradação lipolítica, que permite transformar os triglicéridos contidos no adipócito em ácidos gordos livres, forma sob a qual podem ser eliminados. A **saponina** tem propriedades vasodilatadoras e estimulantes da microcirculação.

O **salanisol** tem propriedades antioxidantes, impede o espessamento das fibras do tecido conjuntivo diminuindo a produção de colagénio e permite obter um alisamento visível dos nódulos de celulite modificando a arquitetura do tecido conjuntivo (Shimada et al., 2014). A **floridzina**, extraída dos ramos da macieira, desempenha um papel importante

⁴ (Cunha & Roque, 2011; Goldman et al., 2006; Shimada et al., 2014)

na redução da lipogénese. Este composto ativo bloqueia a entrada dos açúcares no adipócito, limitando o armazenamento das gorduras (Proença et al., 2004b). A **xantoxilina** é um composto ativo extraído da pimenta de *Sichuan*, que inibe o desenvolvimento dos adipócitos maduros.

Produto cosmético 2 (PC 2)

O produto cosmético 2 é um anticelulítico com textura gel-creme e tem como ingredientes ativos: *Aesculus hippocastanum* L. (castanheiro da índia), *Coffea arabica* L. (café) e *Zingiber officinale* Roscoe (gengibre).

A Tabela 8 apresenta os compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 2.

Tabela 8: Compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 2⁵

Ingredientes ativos	Compostos ativos	Ação fisiológica
<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Aescina	Microcirculação
<i>Coffea arabica</i> L.	Cafeína	Promotor da lipólise
<i>Zingiber officinale</i> Roscoe	Sesquiterpenos e monoterpenos	Microcirculação

A combinação dos compostos ativos, indicados na tabela anterior, permite que o produto atue ao nível da microcirculação e seja promotor da lipólise.

A **aescina** tem um papel fundamental ao nível da microcirculação. Os **sesquiterpenos e monoterpenos** presentes no gengibre (*Zingiber officinale* Roscoe) potenciam uma atividade biológica ao nível da microcirculação. Adicionalmente, o gengibre estimula a síntese de adiponectina, hormona responsável por regular a desintoxicação durante a noite (Cunha & Roque, 2011).

Produto cosmético 3 (PC 3)

O produto cosmético 3 apresenta-se sob a forma de um óleo não gorduroso podendo maximizar a percentagem de compostos ativos. Tem como ingredientes ativos: *Punica*

⁵ (Goldman et al., 2006; Proença et al., 2004a)

granatum L. (groselheira), *Ribes nigrum* L. (romã), *Ruscus aculeatus* L. (gilbarbeira), *Vaccinium myrtillu* (arando) e *Vitis vinifera* L. (videira vermelha).

A Tabela 9 apresenta os compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 3.

Tabela 9: Compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 3⁶

Ingredientes ativos	Compostos ativos	Ação fisiológica
<i>Punica granatum</i> L.	Taninos e alcaloides	Adstringente
<i>Ribes nigrum</i> L.	Flavonoides	Microcirculação, drenagem de fluidos corporais e adstringente
<i>Ruscus aculeatus</i> L.	Ruscogenina	Drenagem de fluidos corporais e microcirculação
<i>Vaccinium myrtillu</i>	Antocianinas	Drenagem fluidos corporais, microcirculação e antioxidante
<i>Vitis vinifera</i> L.	Antocianinas	Microcirculação e antioxidante

Os **taninos**, **alcaloides** e os **flavonoides** têm uma ação adstringente, sendo que os flavonoides estimulam a microcirculação e a drenagem de fluidos corporais e por consequência, impedem o inchaço e estimulam o tecido cutâneo e vasos sanguíneos (Klimowicz, Zielonka, Turek, & Nowak, 2015).

A **ruscogenina** e as **antocianinas** possuem propriedades benéficas para a drenagem de fluidos corporais e estimulam a microcirculação. Adicionalmente, as **antocianinas** têm atividade antioxidante ao inibir radicais livres e a peroxidação lipídica (Cunha, Silva, & Roque, 2003).

Produto cosmético 4 (PC 4)

O produto cosmético 4 é um creme, possui como ingredientes ativos: *Coffea arabica* L. (café), *Coleus forshohlii* (cóleo) e *Ruscus aculeatus* L. (gilbarbeira).

⁶ (Cunha & Roque, 2011; Goldman et al., 2006)

A Tabela 10 apresenta os compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 4.

Tabela 10: Compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 4⁷

Ingredientes ativos	Compostos ativos	Ação fisiológica
<i>Coffea arabica</i> L.	Cafeína	Promotor da lipólise
<i>Coleus forshohlii</i>	Forscolina	Equilíbrio do peso corporal
<i>Ruscus aculeatus</i> L.	Ruscogenina	Drenagem de fluidos corporais e microcirculação

A **cafeína** favorece a redução de volume pela ativação da lipólise e libertação de lípidos acumulados. A **forscolina** reforça a função da cafeína nas células adiposas, inibindo a síntese de gordura pelos adipócitos (Henderson et al., 2005). A **ruscogenina** possui propriedades benéficas para a drenagem de fluidos corporais e estimula a microcirculação.

Produto cosmético 5 (PC 5)

O produto cosmético 5 é um óleo corporal e tem como ingredientes ativos: *Citrus limon* (limão), *Helianthus annuus* (girassol), *Rosmarinus officinalis* L. (alecrim), *Vaccinium myrtillu* (arando) e *Vitis vinifera* L. (videira vermelha).

A Tabela 11 apresenta os compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 5.

Tabela 11: Compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 5⁸

Ingredientes ativos	Compostos ativos	Ação fisiológica
<i>Citrus limon</i>	Pectinas, flavonoides, ácido ascórbico	Estimulação do tecido cutâneo
<i>Helianthus annuus</i>	Grindelina, quercetol, ácido cafeico	Anti-inflamatória
<i>Rosmarinus officinalis</i> L.	Ácido rosmarínico	Microcirculação e anti-inflamatória
<i>Vaccinium myrtillu</i>	Antocianinas	Drenagem fluidos corporais, microcirculação e antioxidante
<i>Vitis vinifera</i> L.	Antocianinas	Microcirculação e antioxidante

⁷ (Goldman et al., 2006; Henderson et al., 2005)

⁸ (Cunha & Roque, 2011; Goldman et al., 2006)

As **pectinas** e os **flavonoides** têm um efeito protetor sobre a pele, enquanto o **ácido ascórbico** exerce uma ação esfoliante e estimulante do tecido cutâneo (Barel, 2009; Proença et al., 2004b).

A **grindelina**, o **quercetol**, o **ácido cafeico** e o **ácido rosmarínico** têm propriedades anti-inflamatórias. Adicionalmente, o **ácido rosmarínico** é responsável por ativar a circulação periférica estimulando o tecido cutâneo ao nível da microcirculação (Proença et al., 2004b).

As **antocianinas** possuem propriedades benéficas para a drenagem de fluidos corporais e estimulam a microcirculação. Têm atividade antioxidante ao inibir radicais livres e a peroxidação lipídica.

Produto cosmético 6 (PC 6)

O produto cosmético 6 é um sérum reafirmante, sendo constituído pelos seguintes ingredientes ativos: coenzima Q10 e L- carnitina.

A Tabela 12 apresenta os ingredientes ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 6.

Tabela 12: Ingredientes ativos e a respetiva ação fisiológica do PC 6

Ingredientes ativos	Ação fisiológica
Coenzima Q10	Melhorar o estado de energia das células
L- Carnitina	Inibir a acumulação de ácidos gordos

A **coenzima Q10** é uma substância natural designada ubiquinona e encontra-se no organismo humano. Esta retarda o processo de envelhecimento, devido à capacidade de melhorar o estado de energia das células e aumentar a eficiência da utilização do oxigénio (Brunmark & Cadenas, 1989; Food Supplements Europe, 2013).

A carnitina é um componente natural das células que partilha uma estreita relação com o metabolismo lipídico. A **L- carnitina** é o isómero que se sintetiza nos tecidos e possui uma atividade biológica (Mendonça & Ramires, 2016). A **L-carnitina** participa na oxidação de ácidos gordos pelas mitocôndrias, facilita o metabolismo aeróbio dos hidratos de carbono, aumenta a taxa de fosforilação oxidativa e promove a excreção de

ácidos orgânicos. A **L-carnitina** é adicionada aos cosméticos lipolíticos por atuar como coadjuvante, de modo a inibir a acumulação de ácidos gordos potenciados pelo aumento da lipólise (Bertin et al., 2011).

2.2.2. Suplementos alimentares anticelulíticos

Os suplementos alimentares surgem como uma alternativa segura e eficaz, desempenhando um papel fundamental na redução dos efeitos da celulite.

A Tabela 13 apresenta os seis suplementos alimentares anticelulíticos mais vendidos em 2014, no mercado nacional. De seguida é apresentada uma breve discussão de cada SA, relativamente à sua composição.

Tabela 13: Os seis suplementos alimentares anticelulíticos mais vendidos no mercado nacional, em 2014

Produto	Forma farmacêutica	Ingredientes ativos ⁹
SA 1	Comprimido	Selénio, Vitaminas A, C, E
SA 2	Comprimido	<i>Aesculus hippocastanum</i> L., <i>Ananas comosus</i> (L.) Merr, <i>Taraxacum officinale</i> Weber, <i>Vitis vinifera</i> L.
SA 3	Comprimido	<i>Aesculus hippocastanum</i> L., <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, <i>Centella asiatica</i> L., <i>Coleus forskohlii</i> , <i>Curcuma longa</i> L., <i>Melilotus officinalis</i> Pallas
SA 4	Cápsula	<i>Centella asiatica</i> L., <i>Curcuma longa</i> L., <i>Paullinia cupana</i> Kunt, <i>Vitis vinifera</i> L., Zinco, Vitamina C, E
SA 5	Comprimido	CLA, <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, L- carnitina
SA 6	Solução oral	<i>Cynara scolymus</i> L., <i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze, <i>Foeniculum vulgare</i> Mill.

Suplemento alimentar 1 (SA 1)

O suplemento alimentar 1, corresponde ao mais vendido, é administrado oralmente na forma de comprimidos e tem como ingredientes ativos o **selénio** e as **vitaminas A, C e E**. Os seus ingredientes ativos são substâncias que neutralizam os impactos negativos dos radicais livres, protegendo o organismo dos processos de oxidação que danificam as células.

⁹ Os ingredientes ativos foram retirados do folheto informativo e da cartonagem de cada produto.

O **selênio** é um componente de uma enzima antioxidante, a glutathione peroxidase. É essencial na dieta alimentar para a manutenção de um sistema celular saudável, particularmente indicado como coadjuvante das defesas do organismo nos processos degenerativos dos tecidos, neutralizando a ação dos radicais livres (Food Supplements Europe, 2013).

A **vitamina A** contribui para a manutenção de uma pele normal e para o processo de diferenciação celular, promovendo a renovação das células. Adicionalmente, o β -caroteno e o ácido retinóico ajudam na função de antioxidante e precursor de colagénio. A **vitamina C** é essencial para a normal formação de colagénio e consequentemente para o funcionamento normal da pele. Contribui ainda para a proteção das células contra as oxidações indesejáveis. A **vitamina E** é responsável por inibir a peroxidação lipídica, neutralizando a ação dos radicais livres (Hexsel & Soirefmann, 2011).

Suplemento alimentar 2 (SA 2)

O suplemento alimentar 2 é administrado oralmente por comprimidos e tem como ingredientes ativos: *Aesculus hippocastanum* L. (castanheiro da índia), *Ananas comosus* (L.) Merr. (ananás), *Taraxacum officinale* Weber (dente-de-leão) e *Vitis vinifera* L. (videira vermelha). A maioria destes ingredientes ativos possuem na sua composição flavonoides.

A Tabela 14 descreve os compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do SA 2.

Tabela 14: Compostos ativos e respetiva ação fisiológica do SA 2

Ingredientes ativos	Compostos ativos ¹⁰	Ação fisiológica ¹¹
<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Aescina	Microcirculação
<i>Ananas comosus</i> (L.) Merr.	Bromelina	Anticelulítico, drenagem de fluidos corporais e microcirculação
<i>Taraxacum officinale</i> Weber	Vitexina, sesquiterpenos, fenilpropanoides e inulina	Função depurativa e drenagem de fluidos corporais
<i>Vitis vinifera</i> L.	Antocianinas	Microcirculação e antioxidante

¹⁰ Arrêté du 24 juin 2014 - Legifrance, aconselhado pela DGAV; Cunha et al., 2003.

¹¹ Decreto 9 iuglio 2012 - Ministero Della Salute, aconselhado pela DGAV.

A **aescina**, a **bromelina** e as **antocianinas** são compostos ativos que atuam ao nível da microcirculação, estimulam a drenagem de fluidos corporais e possuem uma ação antioxidante.

A **vitexina**, os **sesquiterpenos**, os **fenilpropanoides** e **inulina** apresentam uma função depurativa e promovem a drenagem de fluidos corporais.

Suplemento alimentar 3 (SA 3)

O suplemento alimentar 3, apresenta-se sob a forma de comprimidos e tem como ingredientes ativos: *Aesculus hippocastanum* L. (castanheiro da Índia), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde), *Centella asiatica* L. (centela), *Coleus forskohlii* (cóleo), *Curcuma longa* L. (açafrão) e *Melilotus officinalis* Pallas (meliloto).

A Tabela 15 descreve os compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do SA 3.

Tabela 15: Compostos ativos e respetiva ação fisiológica do SA 3

Ingredientes ativos	Compostos ativos ¹²	Ação fisiológica ¹³
<i>Aesculus hippocastanum</i> L.	Aescina	Microcirculação
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Polifenóis (catequina) e cafeína	Drenagem de fluidos corporais, equilíbrio do peso corporal, antioxidante
<i>Centella asiatica</i> L.	Triterpenóides	Anticelulítico e microcirculação
<i>Coleus forskohlii</i>	Forscolina	Equilíbrio do peso corporal
<i>Curcuma longa</i> L.	Curcumina	Antioxidante
<i>Melilotus officinalis</i> Pallas	Cumarina	Microcirculação e drenagem de fluidos corporais

A **aescina** é um composto ativo que promove a microcirculação. A **catequina** e a **cafeína** estão presentes no extrato do chá verde desempenhando uma ação antioxidante e promovem a drenagem de fluidos corporais. As principais catequinas encontradas são a epicatequina (EC), epigallocatequina (EGC) e epigallocatequina galato (EGCG). A EGCG é a catequina com maior concentração no chá verde, sendo por esse motivo a mais

¹² Arrêté du 24 juin 2014 - Legifrance, aconselhado pela DGAV; Cunha et al., 2003.

¹³ Decreto 9 luglio 2012 - Ministero Della Salute, aconselhado pela DGAV.

estudada (Elmets, Katiyar, & Katiyar, 2007). Os **triterpenóides** (ácido asiático e asiaticoside) promovem a microcirculação, induzem a síntese de colagénio do tipo I em células de fibroblastos dérmicos (Maity, Mukherjee, Nema, & Sarkar, 2011).

A **forscolina** é um diterpeno que atua diretamente sobre a adenilciclase que promove a redução de gorduras armazenadas através do AMPc, reduzindo a gordura corporal (Henderson et al., 2005). A **curcumina** tem atividade antioxidante ao inibir os radicais livres e a peroxidação lipídica. A **cumarina** é venotónica, tendo uma ação antiedematosa, devido ao aumento do retorno venoso e melhoria da drenagem linfática (Hexsel et al., 2005; Proença et al., 2004b).

Suplemento alimentar 4 (SA 4)

O suplemento alimentar 4, apresenta-se em cápsulas e possui como ingredientes ativos: *Centella asiatica* L. (centela), *Curcuma longa* L. (açafrão), *Paullinia cupana* Kunt (guaraná), *Vitis vinifera* L. (videira vermelha).

A Tabela 16 descreve os compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do SA 4. Adicionalmente, contém na sua formulação vitaminas C e E e zinco.

Tabela 16: Compostos ativos e respetiva ação fisiológica do SA 4

Ingredientes ativos	Compostos ativos ¹⁴	Ação fisiológica ¹⁵
<i>Centella asiatica</i> L.	Triterpenóides	Anticelulítico e microcirculação
<i>Curcuma longa</i> L.	Curcumina	Antioxidante
<i>Paullinia cupana</i> Kunt	Cafeína	Promotor da lipólise
<i>Vitis vinifera</i> L.	Antocianinas	Microcirculação e antioxidante

Os **triterpenóides** promovem a microcirculação, induzem a síntese de colagénio do tipo I em células de fibroblastos dérmicos. A **curcumina** por oxidação converte-se em vanilina, um óleo essencial composto por lactona sesquiterpénica responsável pela proteção das células contra radicais livres, alterações na espessura do tecido cutâneo e aumento da elasticidade da pele (Maity et al., 2011). A **cafeína** presente no guaraná

¹⁴ Arrêté du 24 juin 2014 - Legifrance, aconselhado pela DGAV; Cunha et al., 2003.

¹⁵ Decreto 9 iuglio 2012 - Ministero Della Salute, aconselhado pela DGAV.

(*Paullinia cupana* Kunt) contém cafeína ativa tendo propriedades estimulantes e tónicas para o tecido cutâneo. As **antocianinas** possuem propriedades benéficas para a drenagem de fluidos corporais, estimulam a microcirculação e têm atividade antioxidante ao inibir radicais livres e a peroxidação lipídica.

O **zinco** contribui para o normal metabolismo dos hidratos de carbono, dos macronutrientes, dos ácidos gordos e vitamina A. É também responsável pela síntese normal de proteínas para a proteção das células contra oxidações indesejáveis e para a manutenção de uma pele normal (Food Supplements Europe, 2013). As **vitaminas C e E** são responsáveis por inibir a peroxidação lipídica, neutralizando a ação dos radicais livres.

Suplemento alimentar 5 (SA 5)

O suplemento alimentar 5 é administrado oralmente sob a forma de comprimidos, tem como ingredientes ativos: o ácido linoleico conjugado (CLA), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde) e L- carnitina.

A Tabela 17 descreve os ingredientes ativos e a respetiva ação fisiológica do SA 5.

Tabela 17: Ingredientes ativos e a respetiva ação fisiológica do SA 5

Ingredientes ativos	Ação fisiológica ¹⁶
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Drenagem de fluidos corporais, equilíbrio do peso corporal, antioxidante
L- carnitina	Inibir a acumulação de ácidos gordos
CLA	Lipolítico

O extrato de **chá verde** (*Camellia sinensis* L. Kuntze) para além da sua atividade antioxidante, suporta o metabolismo lipídico e promove a drenagem de fluidos corporais.

A **L-carnitina** permite a conversão de gordura em energia.

O **CLA** contribui para a redução do índice de massa corporal (IMC) e da massa adiposa, promovendo o aumento de massa magra. O **CLA** é essencial na distribuição de adipócitos para as células, transporta glicose para as células de modo a ser usada como fonte de

¹⁶ Decreto 9 luglio 2012 - Ministero Della Salute, aconselhado pela DGAV; Food Supplements Europe, 2013.

energia. O termo **CLA** refere-se a um conjunto de isómeros do ácido linoleico (ácido gordo essencial natural) com ligações duplas conjugadas e encontra-se em baixa concentração no sangue e nos tecidos. Embora o corpo não sintetize o **CLA** endogenamente, este é prontamente absorvido a partir dos alimentos e dos SA (Adams et al., 2006).

A sua atividade prende-se com o facto de potenciar o processo de lipólise e oxidação de gorduras, reduz a proliferação e diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos maduros, e inibe, ainda, a triglicérido lípase, responsável por armazenar gordura nas células gordas, fazendo com que a gordura seja reencaminhada para as células musculares (Food Supplements Europe, 2013).

Suplemento alimentar 6 (SA 6)

O suplemento alimentar 6, apresenta-se em formato de ampolas e tem como ingredientes ativos: *Cynara scolymus* L. (alcachofra), *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde) e *Foeniculum vulgare* Mill. (funcho).

A Tabela 18 descreve os compostos ativos e a respetiva ação fisiológica do SA 6.

Tabela 18: Compostos ativos e respetiva ação fisiológica do SA 6

Ingredientes ativos	Compostos ativos ¹⁷	Ação fisiológica ¹⁸
<i>Cynara scolymus</i> L.	Cinarina	Efeito depurativo e antioxidante
<i>Camellia sinensis</i> (L.) Kuntze	Polifenóis (catequina) e cafeína	Drenagem de fluidos corporais, equilíbrio do peso corporal, antioxidante
<i>Foeniculum vulgare</i> Mill.	Cumarina	Drenagem de fluidos corporais

A **cinarina** é responsável por aumentar a eliminação de líquidos (efeito diurético) e exercer uma atividade antioxidante (Cunha & Roque, 2011; Hexsel & Soirefmann, 2011).

A **catequina** e a **cafeína** estão presentes no extrato do chá verde desempenhando uma ação antioxidante e promotora da drenagem de fluidos corporais. A **cumarina** é responsável pela drenagem de fluidos corporais (Proença et al., 2004b).

¹⁷ Arrêté du 24 juin 2014 - Legifrance, aconselhado pela DGAV; Cunha et al., 2003.

¹⁸ Decreto 9 iuglio 2012 - Ministero Della Salute, aconselhado pela DGAV.

2.2.3. Análise dos produtos

A análise da composição qualitativa de cada produto permite identificar a presença dos ingredientes ativos com propriedades anticelulíticas utilizados tanto em produtos cosméticos, como em suplementos alimentares.

De modo a simplificar a análise, as Figuras 12 e 13 esquematizam os ingredientes ativos comuns nos produtos que constituem o Top 6 de vendas em farmácia comunitária (dados de 2014).

De acordo com a informação da Figura 12, o ingrediente ativo mais utilizado é a *Coffea arabica* L. cujo composto ativo é a cafeína, presente em três dos seis produtos analisados (PC 1, PC 2 e PC 4).

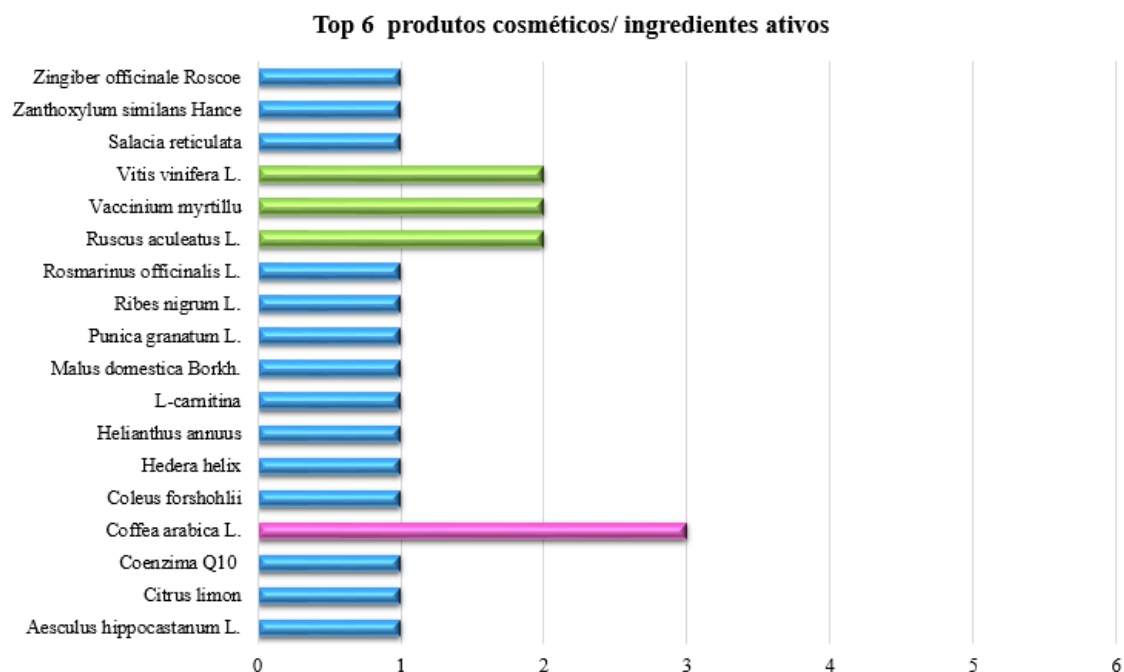


Figura 12: Ingredientes ativos de aplicação tópica utilizados nos seis produtos cosméticos mais vendidos, no mercado nacional, em 2014

Adicionalmente, podemos identificar nestes produtos, ingredientes como o *Ruscus aculeatus* L. (gilbarbeira) (PC 3 e PC 4), a *Vaccinium myrtillu* (arando) (PC 3 e PC 5) e a *Vitis vinifera* L. (videira vermelha) (PC 3 e PC 5), os quais estão presentes na composição de dois dos seis produtos cosméticos mais vendidos, no mercado nacional, em 2014 (Figura 12).

Relativamente aos suplementos alimentares, a Figura 13 apresenta o detalhe da composição qualitativa do Top 6. O ingrediente ativo mais utilizado na composição dos suplementos alimentares é a *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde), cujo composto ativo é a cafeína, presente em três dos seis suplementos alimentares analisados (SA 3, SA 5 e SA 6).

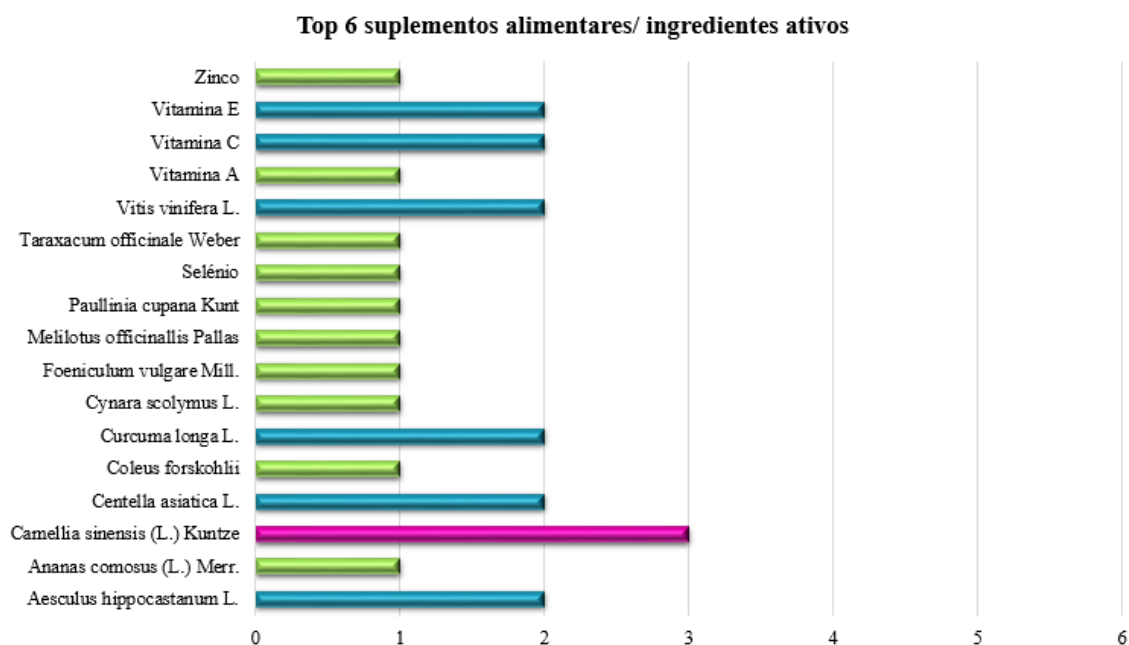


Figura 13: Ingredientes ativos de administração oral utilizados nos seis suplementos alimentares mais vendidos, no mercado nacional, no ano de 2014

Da análise da figura anterior é possível de igual modo observar que os ingredientes: *Aesculus hippocastanum* L. (castanheiro da índia) (SA 2 e SA 3), a *Centella asiatica* L. (centela asiática) (SA 3 e SA 4), a *Curcuma longa* L. (açafrão) (SA 3 e SA 4), a *Vitis vinifera* L. (videira vermelha) (SA 2 e SA 4) e as vitaminas C e E (SA 1 e SA 4) estão presentes na composição de dois dos seis suplementos alimentares incluídos no estudo.

CAPÍTULO III – Conclusão

A hidrolipodistrofia, termo científico da celulite, não é propriamente considerada uma entidade nosológica, dada as suas consequências serem de dimensão estética, não se fazendo acompanhar de sintomatologia específica. Surge predominantemente na população feminina e tem uma distribuição quase uniforme por todas as etnias. Apresenta-se como um espessamento cutâneo irregular, de configuração nodular, assumindo a pele envolvida numa textura semelhante à da “casca de laranja”. Pode atingir qualquer região do corpo onde o tecido adiposo subcutâneo seja mais abundante, embora as coxas e as nádegas sejam as regiões mais suscetíveis.

As causas da celulite não estão completamente identificadas, poderão estar implicados mecanismos hormonais que alteram a arquitetura da pele e a microcirculação local. De referir que alguns fatores podem agravar a celulite, como por exemplo, o *stress*, o sedentarismo, uma alimentação desequilibrada e a obesidade.

Atualmente a celulite adquire grande importância social, pelas suas consequências estéticas e representa um forte impacto psicológico, principalmente quando atinge áreas extensas ou proporções exuberantes. O crescente interesse da população por produtos que se assumem como promotores de saúde tem vindo a aumentar nos últimos anos.

A avaliação do mercado de produtos anticelulíticos foi efetuada através da análise das formulações de seis produtos cosméticos e de seis suplementos alimentares mais vendidos, na farmácia comunitária no ano de 2014, em Portugal.

Da análise das formulações foi possível concluir que o ingrediente ativo mais utilizado em produtos cosméticos com propriedades anticelulíticas é a *Coffea arabica* L., cujo composto ativo é a cafeína. Outros ingredientes foram igualmente identificados como o *Ruscus aculeatus* L. (gilbarbeira), a *Vaccinium myrtillus* (arando) e a *Vitis vinifera* L. (videira vermelha).

Relativamente aos suplementos alimentares anticelulíticos foi possível concluir que o ingrediente ativo mais utilizado foi a *Camellia sinensis* (L.) Kuntze (chá verde), cujo composto ativo é a cafeína. A análise efetuada permitiu identificar outros ingredientes como o *Aesculus hippocastanum* L. (castanheiro da índia), a *Centella asiatica* L. (centela asiática), a *Curcuma longa* L. (açafrão), a *Vitis vinifera* L. (videira vermelha) e as vitaminas C e E, na composição dos suplementos alimentares mais vendidos.

De salientar que o ingrediente ativo mais utilizado nos produtos cosméticos e nos suplementos alimentares têm o mesmo composto ativo, a cafeína, a qual é considerada a molécula anticelulítica de excelência.

De modo a dar resposta a um consumidor mais consciente e exigente e para que o farmacêutico possa acompanhar e intervir no aconselhamento e dispensa destes produtos, é fundamental que conheça o processo da celulite e que possua conhecimentos que lhe permitam fazer uma análise integrada dos produtos disponíveis no mercado.

Limitações ao estudo

Apesar do rigor científico no presente estudo, a análise relativa aos ingredientes ativos e produtos enfrentou algumas dificuldades principalmente no que respeita à escassez de literatura científica com estudos sobre a ação dos vários ingredientes ativos, bem como a especificidade tendo em conta os graus de celulite.

O estudo efetuado apresenta algumas limitações, nomeadamente o facto de, por razões de confidencialidade, não serem apresentadas e discutidas com maior pormenor a composição dos produtos. A utilização de dados de 2014 possui um impacto *minor* nas conclusões apresentadas.

Desenvolvimentos futuros

O tema celulite deverá ser alvo de pesquisas científicas na área das ciências farmacêuticas, de modo a dar resposta à procura de um consumidor mais consciente e exigente.

Referências bibliográficas

- Adams, R. E., Alford, B., Hsueh, A., King, C., Mo, H., & Wildman, R. (2006). Conjugated linoleic acid supplementation does not reduce visceral adipose tissue in middle-aged men engaged in a resistance-training program. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 3(2), 28–36. doi:10.1186/1550-2783-3-2-28
- Almeida, M. de la C., Rejano, J. J. J., Roldán, J. R., & Serrano, C. S. (2012). Cellulite's aetiology: A review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 27, 273–278. doi:10.1111/j.1468-3083.2012.04622.x
- Arrêté du 24 juin 2014 établissant la liste des plantes, autres que les champignons, autorisées dans les compléments alimentaires et les conditions de leur emploi. Legifrance. Disponível em https://www.legifrance.gouv.fr/affichTexteArticle.do;jsessionid=1882EB230EF1DA7C40196CC13D2C74AB.tpdila07v_2?idArticle=LEGIARTI000029255052&cidTexte=LEGITEXT000029255041&dateTexte=20160819
- Artaria, C., Cristoni, A., Giori, A., Ikemoto, T., & Maramaldi, G. (2009). Olive Fruit Extracts for Skin Health. Em *Nutritional Cosmetics-Beauty from Within* (pp. 233–244). Oxford: Elsevier inc.
- Barata, E. (1994). *A Cosmetologia: informação base* (2nd ed.). Lisboa: Fim de Século.
- Barata, E. (2002). *Cosméticos: Arte e Ciência* (1st ed.). Lisboa: LIDEL.
- Barata, J. (2015). *Os mitos na saúde e na doença* (1st ed.). Lisboa: Verso de kapa.
- Barel, A. O. (2009). Anticellulite Products and Treatments. Em *Handbook of Cosmetic Science and Technology* (3rd ed., pp. 605–623). Healthcare.
- Baynes, J. W., & Dominiczak, M. H. (2007). Vitaminas lipossolúveis. Em *Bioquímica Médica* (2nd ed.). Lisboa: Elsevier inc.
- Beau, P., Bertin, C., Hopkins, J., Massonneau, M., Pineau, P., Pittet, J.-C., ... Zunino, H. (2001). A double-blind evaluation of the activity of an anti-cellulite product containing retinol, caffeine, and resveratrol by a combination of several non-invasive methods. *Journal of Cosmetic Science*, 52, 199–210. doi:10.1.1.544.3091

- Berardesca, E., Maibach, H., & Terranova, F. (2006). Cellulite: Nature and aetiopathogenesis. *International Journal of Cosmetic Science*, 28(3), 157–167. doi:10.1111/j.1467-2494.2006.00316.x
- Bertin, C., Oddos, T., Rossi, A., Roure, R., & Vial, F. (2011). Evaluation of the efficacy of a topical cosmetic slimming product combining tetrahydroxypropyl ethylenediamine, caffeine, carnitine, forskolin and retinol, in vitro, ex vivo and in vivo studies. *International Journal of Cosmetic Science*, 33(6), 519–526. doi:10.1111/j.1468-2494.2011.00665.x
- Brenke, R., Christ, C., Daser, A., Novak, P., Sattler, G., & Siems, W. (2008). Improvement in skin elasticity in the treatment of cellulite and connective tissue weakness by means of extracorporeal pulse activation therapy. *Aesthetic Surgery Journal*, 28(5), 538–544. doi:10.1016/j.asj.2008.07.011
- Brunmark, A., & Cadenas, E. (1989). Redox and addition chemistry of quinoid compounds and its biological implications. *Free Radical Biology and Medicine*, 7(4), 435–477. doi:10.1016/0891-5849(89)90126-3
- Castiel, I., Richelle, M., & Steiling, H. (2009). Bioavailability and Skin Bioefficacy of Vitamin C and E. Em *Nutritional Cosmetics-Beauty from Within* (pp. 115–138). Oxford: Elsevier inc.
- Celleno, L., & Tamburi, F. (2009). Structure and Function of the Skin. Em *Nutritional Cosmetics-Beauty from Within* (pp. 3–45). Oxford: Elsevier inc.
- Choi, K.-C., Hwang, K.-A., & Yi, B.-R. (2011). Molecular mechanisms and in vivo mouse models of skin aging associated with dermal matrix alterations. *Laboratory Animal Research*, 27(1), 1–8. doi:10.5625/lar.2011.27.1.1
- Christensen, M. S. (2014). A succesful topical therapy for cellulite. *Surgical and Cosmetic Dermatology*, 6(4), 349–353.
- Cignachi, S., Dal’Forno, T. de O., & Hexsel, D. (2006). Definition, clinical Aspects, associated conditions, and differential diagnosis. Em *Cellulite pathophysiology and treatment* (1st ed., pp. 7–28). London Informa Healthcare. doi:10.1017/CBO9781107415324.004

- Cronin, H., & Draeos, Z. D. (2010). Top 10 botanical ingredients in 2010 anti-aging creams. *Journal of Cosmetic Dermatology*, 9(3), 218–225. doi:10.1111/j.1473-2165.2010.00516.x
- Cunha, Â., Costa, J. B., & Rosado, C. (2006). A celulite: Caracterização funcional e revisão dos principais compostos utilizados na abordagem cosmetológica. *Revista Lusófona de Ciências E Tecnologias Da Saúde*, 77–84.
- Cunha, A. P. da, & Roque, O. R. (2011). *Plantas Medicinais da Farmacopeia Portuguesa. Constituintes, Controlo, Farmacologia e Utilização*. (2nd ed.). Lisboa: Fundação Caluste Gulbenkian.
- Cunha, A. P. da, Silva, A. P. da, & Roque, O. R. (2003). *Plantas e produtos vegetais em fitoterapia* (1st ed.). Lisboa: Fundação Caluste Gulbenkian.
- Date, A., Korting, H. C., Mukherjee, S., Patravale, V., Roeder, A., & Weindl, G. (2006). Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clinical Interventions in Aging*, 1(4), 327–348. doi:10.2147/ciia.2006.1.4.327
- Decreto-Lei n.º 136/2003, de 28 de junho de 2003. Diário da República - 1ª Série. Ministério da Agricultura e do Mar. Lisboa. (na redação atual)
- Decreto-Lei n.º 189/2008 de 24 de setembro de 2008. Diário da República - 1ª Série. Ministério da Saúde. Lisboa. (na redação atual)
- Decreto 9 de luglio 2012. Ministero Della Salute. Disponível em http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pagineAree_1268_listaFile_itemName_2_file.pdf
- Direção-Geral de Alimentação e Veterinária. (2016). Disponível em <http://www.dgv.min-agricultura.pt/portal/page/portal/DGV/genericos?generico=5904430&cboui=5904430>
- Dweck, A. C. (1995). *Natural solutions to Cellulite. Soap, Perfumery and Cosmetics* (Vol. 68).
- Elmets, C. A., Katiyar, S. K., & Katiyar, S. (2007). Green tea and skin cancer: photoimmunology, angiogenesis and DNA repair. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 18(5), 287–296. doi:10.1016/j.jnutbio.2006.08.004

- Escudier, B., Fanchon, C., Labrousse, E., & Pellae, M. (2011). Benefit of a topical slimming cream in conjunction with dietary advice. *International Journal of Cosmetic Science*, 33(4), 334–337. doi:10.1111/j.1468-2494.2010.00630.x
- Food Supplements Europe. (2013). *Facts about vitamins, minerals and other food components with health effects*. Bruxelas.
- Fujimura, T., Kitahara, T., Moriwaki, S., Sano, T., Takema, Y., & Tsukahara, K. (2002). Treatment of human skin with an extract of *Fucus vesiculosus* changes its thickness and mechanical properties. *Journal of Cosmetic Science*, 53, 19. doi:10.1.1.595.6284
- Goldman, M. P., Hexsel, D., Prado, D. Z. do, & Rao, J. (2006). Topical Management of Cellulite. Em *Cellulite pathophysiology and treatment* (1st ed., pp. 159–170). London Informa Healthcare. doi:10.1017/CBO9781107415324.004
- Henderson, S., Magu, B., Rasmussen, C., Lancaster, S., Kerksick, C., Smith, P., ... Kreider, R. B. (2005). Effects of *Coleus Forskohlii* supplementation on body composition and hematological profiles in mildly overweight women. *Journal of the International Society of Sports Nutrition*, 2(2), 54. doi:10.1186/1550-2783-2-2-54
- Herman, A., & Herman, A. P. (2012). Caffeine's mechanisms of action and its cosmetic use. *Skin Pharmacology and Physiology*, 26(1), 8–14. doi:10.1159/000343174
- Hexsel, D., Orlandi, C., & Zechmeister do Prado, D. (2005). Botanical extracts used in the treatment of cellulite. *American Society for Dermatologic Surgery*, 31, 866–872. doi:10.1111/j.1524-4725.2005.31733
- Hexsel, D., & Soirefmann, M. (2011). Cosmeceuticals for Cellulite. *Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*, 30(3), 167–170. doi:10.1016/j.sder.2011.06.005
- INFARMED. (2016). Legislação Farmacêutica Compilada. Disponível em http://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_V/TITULO_V_CAPITULO_I
- Khan, M. H., Rao, B., Sadick, N. S., & Victor, F. (2009). Treatment of cellulite. Part I. Pathophysiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 62(3), 361–370. doi:10.1016/j.jaad.2009.10.042

- Kligman, A., Pagnoni, A., & Stoudemayer, T. (1999). Topical retinol improves cellulite. *Journal of Dermatological Treatment*, 10, 119–125. doi:10.3109/09546639909056013
- Klimowicz, A., Zielonka, J., Turek, M., & Nowak, A. (2015). Substancje pochodzenia naturalnego stosowane w terapii cellulitu. *Postępy Fitoterapii*, 16(2), 96–101.
- Leszko, M. (2014). Cellulite in menopause. *Department of Cosmetology*, 13(5), 298–304. doi:10.5114/pm.2014.46472
- LEV. (2016). Saúde: Celulite. Disponível em <http://lev.pt/celulite/>
- Maity, N., Mukherjee, P. K., Nema, N. K., & Sarkar, B. K. (2011). Bioactive compounds from natural resources against skin aging. *Phytomedicine*, 19(1), 64–73. doi:10.1016/j.phymed.2011.10.003
- Martins, A. (2007). *Como tratar a celulite* (1st ed.). Lisboa: Editorial Presença.
- McNab, I., Venus, M., & Waterman, J. (2011). Basic physiology of the skin. *Surgery*, 29(10), 471–474. doi:10.1016/j.mpsur.2011.06.010
- Mendonça, R., & Ramires, I. (2016). *Mesoterapia* (1st ed.). Lisboa: LIDEL.
- Morganti, P. (2009). Natural Products Work in Multiple Ways. Em *Nutritional Cosmetics-Beauty from Within* (pp. 95–111). Oxford: Elsevier inc.
- Painhas, M. do C. (2016). *Beleza natural*. Lisboa: Matéria-Prima Edições.
- Proença, A. C., Silva, A., Roque, O., & Cunha, E. (2004a). Constituintes de plantas com interesse em cosmética e dermatologia. Em *Plantas e produtos vegetais em cosmética e dermatologia* (2nd ed., pp. 47–62). Lisboa: Fundação Caluste Gulbenkian.
- Proença, A. C., Silva, A., Roque, O., & Cunha, E. (2004b). Monografias de plantas e de produtos vegetais utilizados em preparações cosméticas e dermatológicas. Em *Plantas e produtos vgetais em cosmética e dermatologia* (2nd ed., pp. 81–256). Lisboa: Fundação Caluste Gulbenkian.
- Rawlings, A. V. (2006). Cellulite and its treatment. *International Journal of Cosmetic Science*, 28(3), 175–190. doi:10.1111/j.1467-2494.2006.00318.x

- Regulamento (CE) n.º 1170/2009 DA COMISSÃO de 30 de Novembro de 2009, Jornal Oficial da União Europeia 36–42. Disponível em <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:314:0036:0042:PT:PDF>
- Roger, J. D. P. (2002). *A saúde pelas Plantas Medicinais* (1st ed.). Plublicadora Atlantico.
- Rossi, A. B. R., & Vergnanini, A. L. (2000). Cellulite: A review. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 14(4), 251–262. doi:10.1046/j.1468-3083.2000.00016.x
- Seeley, R., Stephens, T., & Tate, P. (2005). Sistema Tegumentar. Em *Anatomia e Fisiologia* (6th ed., pp. 150–168). Lusociência.
- Shimada, T., Nakayama, Y., Harasawa, Y., Matsui, H., Kobayashi, H., Sai, Y., ... Aburada, M. (2014). Salacia reticulata has therapeutic effects on obesity. *Journal of Natural Medicines*, 68, 668–676. doi:10.1007/s11418-014-0845-9
- Tortora, G. J. (2000). O sistema tegumentar. Em *Corpo Humano. Fundamentos de Anatomia e Fisiologia* (4th ed., pp. 84–96). Artmed.
- Toscano, M. C. F. (2004). *Desenvolvimento de nanopartículas lipídicas para aplicação tópica cutânea de substâncias com actividade fotoprotectora (Tese de Mestrado)*. Universidade clássica de Lisboa, Portugal.